

Document made available under the Patent Cooperation Treaty (PCT)

International application number: PCT/JP05/001764

International filing date: 07 February 2005 (07.02.2005)

Document type: Certified copy of priority document

Document details: Country/Office: JP
Number: 2004-030885
Filing date: 06 February 2004 (06.02.2004)

Date of receipt at the International Bureau: 28 April 2005 (28.04.2005)

Remark: Priority document submitted or transmitted to the International Bureau in compliance with Rule 17.1(a) or (b)



World Intellectual Property Organization (WIPO) - Geneva, Switzerland
Organisation Mondiale de la Propriété Intellectuelle (OMPI) - Genève, Suisse

日 本 国 特 許 庁
JAPAN PATENT OFFICE

別紙添付の書類に記載されている事項は下記の出願書類に記載されている事項と同一であることを証明する。

This is to certify that the annexed is a true copy of the following application as filed with this Office.

出 願 年 月 日
Date of Application: 2 0 0 4 年 2 月 6 日

出 願 番 号
Application Number: 特 願 2 0 0 4 - 0 3 0 8 8 5

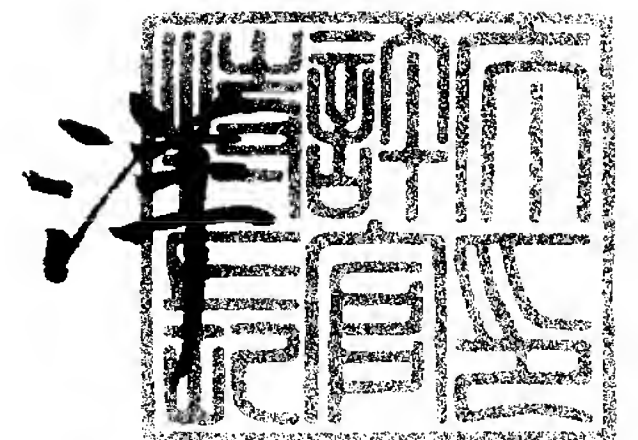
パリ条約による外国への出願
に用いる優先権の主張の基礎
となる出願の国コードと出願
番号
J P 2 0 0 4 - 0 3 0 8 8 5
The country code and number
of your priority application,
to be used for filing abroad
under the Paris Convention, is

出 願 人
Applicant(s): 中 外 製 薬 株 式 会 社

2 0 0 5 年 4 月 1 3 日

特 許 庁 長 官
Commissioner,
Japan Patent Office

小 川



【書類名】	特許願
【整理番号】	040140
【提出日】	平成16年 2月 6日
【あて先】	特許庁長官 殿
【国際特許分類】	C07C
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内
【氏名】	服部 一夫
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内
【氏名】	新妻 諭
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内
【氏名】	岡田 剛宏
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内
【氏名】	江田 浩幸
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内
【氏名】	辰野 健二
【発明者】	
【住所又は居所】	神奈川県鎌倉市梶原200 中外製薬株式会社内
【氏名】	吉田 美幸
【特許出願人】	
【識別番号】	000003311
【氏名又は名称】	中外製薬株式会社
【代理人】	
【識別番号】	100089705
【住所又は居所】	東京都千代田区大手町二丁目2番1号 新大手町ビル206区 ユアサハラ法律特許事務所
【弁理士】	
【氏名又は名称】	社本 一夫
【電話番号】	03-3270-6641
【ファクシミリ番号】	03-3246-0233
【選任した代理人】	
【識別番号】	100076691
【弁理士】	
【氏名又は名称】	増井 忠次
【選任した代理人】	
【識別番号】	100075270
【弁理士】	
【氏名又は名称】	小林 泰
【選任した代理人】	
【識別番号】	100080137
【弁理士】	
【氏名又は名称】	千葉 昭男
【選任した代理人】	
【識別番号】	100096013
【弁理士】	
【氏名又は名称】	富田 博行

【手数料の表示】

【予納台帳番号】 051806

【納付金額】 21,000円

【提出物件の目録】

【物件名】 特許請求の範囲 1

【物件名】 明細書 1

【物件名】 要約書 1

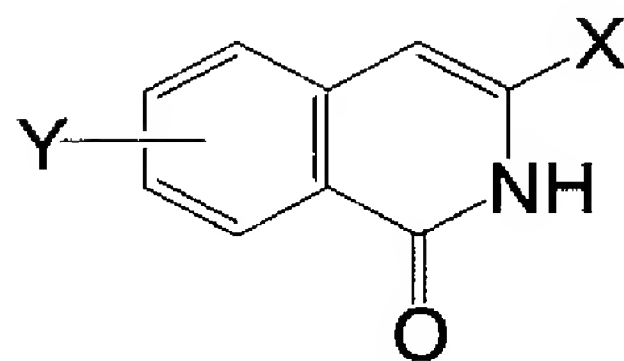
【包括委任状番号】 0107764

【書類名】 特許請求の範囲

【請求項 1】

式 (1) :

【化 1】



(1)

【式中、Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群は、C₁—8アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、—OR¹¹および—NR¹²R¹³から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、C₂—7アルケニル基（当該C₂—7アルケニル基は、ハロゲン原子、C₁—8アルキル基、アリールC₁—6アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、C₂—7アルキニル基（当該C₂—7アルキニル基は、ハロゲン原子、C₁—8アルキル基、アリールC₁—6アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および—SiR¹⁵R¹⁶R¹⁷から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基（当該アミノ基は、—OR¹¹または—NR¹²R¹³で置換されていてもよいC₁—8アルキル基、アリール基、アリールC₁—6アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい）、—S(O)_nR¹⁴（ここでnは0～2の整数である）、C₁—6アルコキシ基（当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、—OR¹¹、—NR¹²R¹³およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい）、4～7員ヘテロ環基（当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびC₁—6アルキレンジオキシ基からなり；ここで、

R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、独立に、水素原子、C₁—8アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁—6アルコキシ基、アミノ基、C₁—6アルキルアミノ基、ジC₁—6アルキルアミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；または、R¹²およびR¹³は結合する窒素と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよく；

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立に、C₁—8アルキル基およびアリール基から選択され；

Yは、イソキノロン環6位または7位に結合する—NR¹R²であり；

R¹は、水素原子またはB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいC₁—8アルキル基であり；

R²は、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されたC₁—8アルキル基、—COOR³または—COCH₂—R⁴であり；ここで

R³は、C₁—8アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁—6アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基またはヘテロアリール基であり；

R⁴は、水酸基、C₁—6アルコキシ基（当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、アリー

ル基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていて
もよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、C
1—8アルキル基、アリール基、アリールC1—6アルキル基およびヘテロアリール基か
ら選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてよい)、少なくと
も1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基はC1—8アルキル基で置
換されていてよい)または—NHCOOR⁵であり;

R⁵は、C1—8アルキル基、アリールC1—6アルキル基またはアリール基であり;
または

R¹およびR²は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも窒素原子を一つ含む4
～10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により
置換されていてよい)を形成していてもよく;

B群は、ハロゲン原子、アリール基(当該アリール基は、ハロゲン原子、C1—8アル
キル基、C1—8ハロアルキル基、水酸基、C1—6アルコキシ基およびC1—6ハロア
ルコキシ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてよい)、ヘテロ
アリール基、—OR³¹および—NR³²R³³からなり;ここで、

R³¹、R³²およびR³³は、独立に、水素原子、C1—8アルキル基(当該アルキ
ル基は、ハロゲン原子、水酸基、C1—6アルコキシ基、アリール基、アミノ基、C1—
6アルキルアミノ基およびジC1—6アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上
の置換基で置換されていてよい)、アリール基、ヘテロアリール基および—COOR³⁴
から選択され;R³⁴はC1—8アルキル基、アリールC1—6アルキル基またはアリ
ール基であり;または

R³²およびR³³は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を
含む4～7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の基によ
り置換されていてよい)を形成していてもよく;

C群は、アリール基、ヘテロアリール基、オキシ基、C1—6アルキルカルボニル基、
C1—6アルキルアミノカルボニル基、C1—6アルコキシカルボニル基、水酸基、C1—
8アルキル基、C1—6アルコキシ基(当該アルキル基およびアルコキシ基は、ハロゲ
ン原子、アリール基、ヘテロアリール基、—NR⁴¹R⁴²および—OR⁴³から選択さ
れる1またはそれ以上の置換基により置換されていてよい)、アリールオキシ基および
ヘテロアリールオキシ基からなり;ここで

R⁴¹、R⁴²およびR⁴³は、独立に、水素原子、C1—8アルキル基(当該アルキ
ル基は、ハロゲン原子、水酸基、C1—6アルコキシ基、アミノ基、C1—6アルキルア
ミノ基、およびジC1—6アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基に
より置換されていてよい)、アリールC1—6アルキル基、アリール基およびヘテロア
リール基から選択され;または

R⁴¹およびR⁴²は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を
含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよく;

D群は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロア
リールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、C1—8アルキル基、ヒドロキシC1—6
アルキル基、C1—6アルコキシC1—6アルキル基、C1—6アルキルアミノC1—6
アルキル基およびジC1—6アルキルアミノC1—6アルキル基、アリール基、アリール
C1—6アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒
素原子上を置換されていてよい)、水酸基、C1—6アルコキシ基(当該アルコキシ基
は、ハロゲン原子、水酸基、C1—6アルコキシ基、C1—6アルキルアミノ基およびジ
C1—6アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていて
よい)、C1—8アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C1—6アル
コキシ基、アミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、C1—6アルキルアミノ基および
ジC1—6アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されてい
てもよい)からなる]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくは製薬上許容されうるそれらの塩。

【請求項 2】

Y が、イソキノロン環 7 位に結合する $-NR^1R^2$ である、請求項 1 に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 3】

R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも 1 個の窒素原子を含む 4 ～ 10 員ヘテロ環を形成し、当該ヘテロ環は C 群から選択される置換基を有していてもよい、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 4】

Y が、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基であり、当該ヘテロ環基は、水酸基またはヒドロキシ C_{1-6} アルキル基から選択される 1 またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、請求項 1 ～ 3 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 5】

Y が、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、2-ヒドロキシメチルピロリジニル基、3-ヒドロキシメチルピペリジニル基、ピペリジニル基、3-ヒドロキシピペリジニル基、4-ヒドロキシピペリジニル基、2-ヒドロキシメチルピペリジニル基、3-ヒドロキシメチルピペリジニル基、4-ヒドロキシメチルピペリジニル基または 4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジニル基である、請求項 1 ～ 4 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 6】

R^1 が、水素原子または C_{1-8} アルキル基（当該アルキル基は B 群から選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）であり；

R^2 が、B 群から選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ または $-COCH_2NHCOOR^5$ である、請求項 1 または 2 に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 7】

Y が、ビス（ヒドロキシ C_{1-6} アルキル）アミノ基、メチル（ヒドロキシ C_{1-6} アルキル）アミノ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルアミノ基、メチル（モルホリニル C_{1-6} アルキル）アミノ基、アミノ C_{1-6} アルキルアミノ基または C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基である、請求項 1、2 および 6 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 8】

Y が、ビス（2-ヒドロキシエチル）アミノ基、メチル（2-ヒドロキシエチル）アミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、メチル（2-モルホリン-4-イルエチル）アミノ基またはメチル（2-アミノエチル）アミノ基である、請求項 1、2、6 および 7 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 9】

X が、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基は A 群から選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ～ 8 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 10】

X が、フェニル基であり、当該フェニル基は A 群から選択される 1 またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、請求項 1 ～ 9 のいずれか 1 項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項 11】

X が、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリー

ル基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群が、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたC₁—8アルキル基、C₁—6アルキルチオ基、ジC₁—6アルキルアミノ基、少なくとも窒素原子を一つ含む4～7員ヘテロ環基、C₁—8アルキル基、C₂—7アルケニル基、C₂—7アルキニル基、C₁—6アルコキシ基（当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）および水酸基からなる、請求項1～9のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

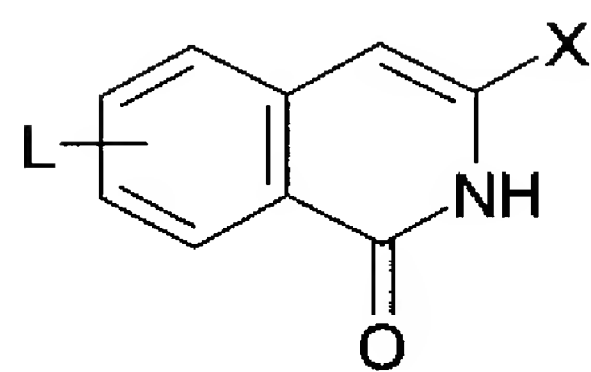
【請求項12】

A群が、水素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基、メトキシ基、クロロ基、ビニル基、エチニル基、ジメチルアミノ基、モルホリニル基、ピペリジニル基およびピロリジニル基からなる、請求項1～11に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩。

【請求項13】

式VI：

【化2】



VI

（式中、Xは、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；Lは、イソキノロン環上の7位に結合するハロゲン原子である）で表される化合物。

【請求項14】

請求項13に記載の化合物のアミノ化を含む、請求項1に記載の化合物の製造方法。

【請求項15】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物。

【請求項16】

請求項1～12のいずれか1項に記載の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤および予防剤。

【請求項17】

悪性腫瘍が固形癌である請求項16に記載の治療剤および予防剤。

【書類名】 明細書

【発明の名称】 1－（2H）－イソキノロン誘導体

【技術分野】

【0001】

本発明は新規な1－（2H）－イソキノロン誘導体並びにそれらを有効成分とする医薬、特に、固形癌などの疾患の治療薬として有用な抗悪性腫瘍剤に関する。

【技術背景】

【0002】

3位に置換基を有する1－（2H）－イソキノロン誘導体の合成方法については、既にいくつかの報告がなされている。例えば、1968年にRoseらは、3－アリールイソクマリン誘導体にアンモニアを作用させることから1－（2H）－イソキノロン誘導体を合成する方法を報告している（非特許文献1を参照）。また、1982年にPoindexterは、N，2－ジメチルベンズアミドとニトリル誘導体の反応により1－（2H）－イソキノロン誘導体を合成する方法を報告している（非特許文献2を参照）。

【0003】

一方、このようなイソキノロン誘導体の薬理活性についての報告もなされており、Octamer社の研究者によって抗炎症作用を有するイソキノロン誘導体についての報告がなされている（特許文献1を参照）。Guilford社の研究者によって3－フェニル－1－（2H）－イソキノロンがポリ（ADP－リボース）ポリメラーゼに対しての阻害活性を有し、放射線増感剤として報告されている（特許文献3を参照）。また、抗癌作用を有するイソキノロン誘導体については、1989年にDu Pont社の研究者によって3－（1－ナフチル）－1－（2H）－イソキノロン誘導体が抗癌作用を示すことが報告されている（特許文献2を参照）。さらにその後、Won-Jea Choらは、抗癌作用を有する3－アリールイソキノロン誘導体についての報告を行っている（非特許文献3～6を参照）。しかし、これらのイソキノロン誘導体の有する抗癌活性は必ずしも十分ではなく、より高い抗癌活性を有し、かつ好ましい物性を有する化合物が求められていた。

【特許文献1】 国際公開第98／51307号パンフレット

【特許文献2】 米国特許第4942163号明細書

【特許文献3】 国際公開第99／11624号

【非特許文献1】 J．Chem．Soc．（C）、第2205－2208頁（1968年）

【非特許文献2】 J．Org．Chem．、47、第3787－3788頁（1982）

【非特許文献3】 Arch．Pharm．Res．、第20巻、第264－268頁（1997）

【非特許文献4】 Bioorg．Med．Chem．Lett．、第8頁、第41－46頁（1998）

【非特許文献5】 Arch．Pharm．Res．、第24巻、第276－280頁（2001）

【非特許文献6】 Bioorg．Med．Chem．、第10巻、第2953－2961頁（2002）

【発明の開示】

【発明が解決しようとする課題】

【0004】

本発明は、高い抗腫瘍活性を有し、癌等の増殖性疾患に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供することを目的とする。

【課題を解決するための手段】

【0005】

本発明者は、新規な、癌等の増殖性疾患に有効な治療および予防薬を提供することを目

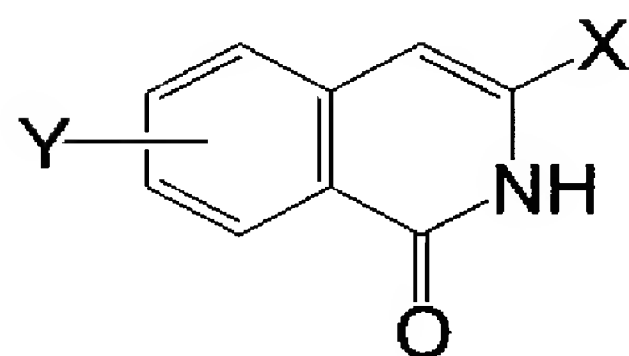
的に鋭意研究を行った結果、本発明の化合物が、優れた抗腫瘍活性を有することを見出し、本発明を完成するに至った。

【0006】

すなわち、本発明の一つの側面によれば、式(1)：

【0007】

【化1】



(1)

【式中、Xは、アリール基またはヘテロアリール基であり、当該アリール基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群は、C₁—8アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、—OR¹¹および—NR¹²R¹³から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、C₂—7アルケニル基（当該C₂—7アルケニル基は、ハロゲン原子、C₁—8アルキル基、アリールC₁—6アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、C₂—7アルキニル基（当該C₂—7アルキニル基は、ハロゲン原子、C₁—8アルキル基、アリールC₁—6アルキル基、アリール基、ヘテロアリール基および—SiR¹⁵R¹⁶R¹⁷から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、ハロゲン原子、水酸基、アリール基、ヘテロアリール基、シアノ基、アミノ基（当該アミノ基は、—OR¹¹または—NR¹²R¹³で置換されていてもよいC₁—8アルキル基、アリール基、アリールC₁—6アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい）、—S(O)_nR¹⁴（ここでnは0～2の整数である）、C₁—6アルコキシ基（当該アルコキシ基は、アリール基、ヘテロアリール基、—OR¹¹、—NR¹²R¹³およびハロゲン原子から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい）、4～7員ヘテロ環基（当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい）、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基およびC₁—6アルキレンジオキシ基からなり；ここで、

R¹¹、R¹²、R¹³およびR¹⁴は、独立に、水素原子、C₁—8アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁—6アルコキシ基、アミノ基、C₁—6アルキルアミノ基、ジC₁—6アルキルアミノ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい）、アリール基およびヘテロアリール基から選択され；または、R¹²およびR¹³は結合する窒素と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4～7員ヘテロ環を形成していてもよく；

R¹⁵、R¹⁶およびR¹⁷は、独立に、C₁—8アルキル基およびアリール基から選択され；

Yは、イソキノロン環6位または7位に結合する—NR¹R²であり；

R¹は、水素原子またはB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよいC₁—8アルキル基であり；

R²は、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されたC₁—8アルキル基、—COOR³または—COCH₂—R⁴であり；ここで

R³は、C₁—8アルキル基（当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、C₁—6アルコキシ基、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換

基で置換されていてもよい)、アリール基またはヘテロアリール基であり;

R^4 は、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、アリール基およびヘテロアリール基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、少なくとも1個の窒素原子を含む4~7員ヘテロ環基(当該ヘテロ環基は C_{1-8} アルキル基で置換されていてもよい)または $-NHCOOR^5$ であり;

R^5 は、 C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり; または、

R^1 および R^2 は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも窒素原子を一つ含む4~10員ヘテロ環(当該ヘテロ環はC群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

B群は、ハロゲン原子、アリール基(当該アリール基は、ハロゲン原子、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-8} ハロアルキル基、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基および C_{1-6} ハロアルコキシ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、ヘテロアリール基、 $-OR^{31}$ および $-NR^{32}R^{33}$ からなり; ここで、

R^{31} 、 R^{32} および R^{33} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アリール基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、アリール基、ヘテロアリール基および $-COOR^{34}$ から選択され; R^{34} は C_{1-8} アルキル基、アリール C_{1-6} アルキル基またはアリール基であり; または

R^{32} および R^{33} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4~7員ヘテロ環(当該ヘテロ環基はD群から選択される1またはそれ以上の基により置換されていてもよい)を形成していてもよく;

C群は、アリール基、ヘテロアリール基、オキソ基、 C_{1-6} アルキルカルボニル基、 C_{1-6} アルキルアミノカルボニル基、 C_{1-6} アルコキシカルボニル基、水酸基、 C_{1-8} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルキル基およびアルコキシ基は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、 $-NR^{41}R^{42}$ および $-OR^{43}$ から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリールオキシ基およびヘテロアリールオキシ基からなり; ここで

R^{41} 、 R^{42} および R^{43} は、独立に、水素原子、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基、およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)、アリール C_{1-6} アルキル基、アリール基およびヘテロアリール基から選択され; または

R^{41} および R^{42} は結合する窒素原子と一緒にあって、少なくとも1個の窒素原子を含む4~7員ヘテロ環を形成していてもよく;

D群は、ハロゲン原子、アリール基、ヘテロアリール基、アリールオキシ基、ヘテロアリールオキシ基、アミノ基(当該アミノ基は、 C_{1-8} アルキル基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルコキシ C_{1-6} アルキル基、 C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ C_{1-6} アルキル基、アリール基、アリール C_{1-6} アルキル基およびヘテロアリール基から選択される1または2の置換基により窒素原子上を置換されていてもよい)、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基(当該アルコキシ基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい)、 C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基は、ハロゲン原子、水酸基、 C_{1-6} アルコキシ基、アミノ基、アリール基、ヘテロアリール基、 C_{1-6} アルキルアミノ基およびジ C_{1-6} アルキルアミノ基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていて

もよい) かなる]

で表される化合物またはそのプロドラッグ、もしくは製薬上許容されうるそれらの塩が提供される。

【0008】

本発明の別の側面によれば、Yがイソキノロン環7位に結合する $-NR^1R^2$ である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0009】

本発明のさらに別の側面によれば、 R^1 および R^2 が、結合する窒素原子と一緒にあって、上記C群から選択される置換基を有していてもよい少なくとも1個の窒素原子を含む4～10員ヘテロ環を形成する、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0010】

本発明のさらに別の側面によれば、Yが、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基またはピペリジニル基であり、当該ヘテロ環は、水酸基またはヒドロキシ C_{1-6} アルキル基から選択される1またはそれ以上の置換基で置換されていてもよい、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0011】

本発明のさらに別の側面によれば、Yが、モルホリニル基、アゼチジニル基、ピロリジニル基、3-ヒドロキシピロリジニル基、2-ヒドロキシメチルピロリジニル基、3-ヒドロキシメチルピロリジニル基、ピペリジニル基、3-ヒドロキシピペリジニル基、4-ヒドロキシピペリジニル基、2-ヒドロキシメチルピペリジニル基、3-ヒドロキシメチルピペリジニル基、4-ヒドロキシメチルピペリジニル基または4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジニル基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0012】

本発明のさらに別の側面によれば、 R^1 が、水素原子または C_{1-8} アルキル基(当該アルキル基はB群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい)であり； R^2 が、B群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換された C_{1-8} アルキル基、 $-COOR^3$ 又は $-COCH_2NHCOR^5$ である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0013】

本発明のさらに別の側面によれば、Yが、ビス(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)アミノ基、メチル(ヒドロキシ C_{1-6} アルキル)アミノ基、ヒドロキシ C_{1-6} アルキルアミノ基、メチル(モルホリニル C_{1-6} アルキル)アミノ基、アミノ C_{1-6} アルキルアミノ基または C_{1-6} アルコキシカルボニルアミノ基である、上記の式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0014】

本発明のさらに別の側面によれば、Yは、ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、メチル(2-ヒドロキシエチル)アミノ基、2-ヒドロキシエチルアミノ基、メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ基またはメチル(2-アミノエチル)アミノ基である、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0015】

本発明のさらに別の側面によれば、Xが、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0016】

本発明のさらに別の側面によれば、Xがフェニル基であり、当該フェニル基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよい、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0017】

本発明のさらに別の側面によれば、Xがフェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；

A群が、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたC₁—8アルキル基、C₁—6アルキルチオ基、ジC₁—6アルキルアミノ基、少なくとも窒素原子を一つ含む4～7員ヘテロ環基、C₁—8アルキル基、C₂—7アルケニル基、C₂—7アルキニル基、C₁—6アルコキシ基（当該アルコキシ基は1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されていてもよい）および水酸基からなる、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0018】

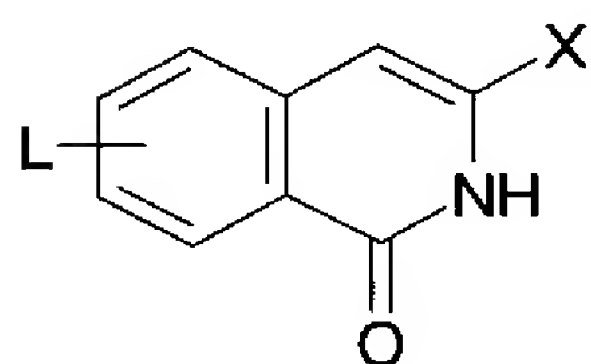
本発明のさらに別の側面によれば、A群が、水素原子、トリフルオロメチル基、トリフルオロメトキシ基、メチルチオ基、メトキシ基、クロロ基、ビニル基、エチニル基、ジメチルアミノ基、モルホリニル基、ピペリジニル基およびピロリジニル基からなる、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩もまた提供される。

【0019】

本発明のさらに別の側面によれば、式VI：

【0020】

【化2】



VI

（式中、Xは、フェニル基またはヘテロアリール基であり、当該フェニル基またはヘテロアリール基はA群から選択される1またはそれ以上の置換基により置換されていてもよく；Lは、イソキノロン環上の7位に結合するハロゲン原子である）

で表される化合物もまた提供される。

【0021】

本発明のさらに別の側面によれば、式VIの化合物のアミノ化を含む、上記式(1)の化合物の製造方法もまた提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、式VIの化合物を、適当な溶媒（例えば、トルエン、THF、1,4-ジオキサン、キシレン、ジメトキシエタンなど）、適当なパラジウム触媒（例えば、Pd(OAc)₂、Pd₂dba₃、PdCl₂ [P(o-tol)₃]₂、Pd(O₂CCF₃)₂など）、配位子（例えば、P(o-tol)₃、BINAP、DPPF、P(t-Bu)₃、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2'-（N,N-ジメチルアミノ）ビフェニル、2-（ジーターブチルホスフィノ）ビフェニル、2-（ジシクロヘキシルホスフィノ）ビフェニルなど）、および塩基（例えば、t-BuONa、LiHMDS、Cs₂CO₃、K₃PO₄など）の存在下、適当なアミンと反応させることを含む、上記式(1)の化合物の製造方法もまた提供される。

【0022】

本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする医薬組成物もまた提供される。

本発明のさらに別の側面によれば、上記式(1)の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩を有効成分とする悪性腫瘍の治療剤および予防剤もまた提供される。ここでいう悪性腫瘍には、例えば固形癌などが含まれる。

【発明の実施の形態】

【0023】

本発明において「アリール基」とは、炭素数6～10の芳香族炭化水素基を意味し、例えば、フェニル、1-ナフチル、2-ナフチルなどが含まれる。

本発明において「ヘテロアリール基」とは、1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を意味し、例えば、フリル、テニル、ピローリル、イミダゾリル、ピラゾリル、オキサゾリル、イソオキサゾリル、チアゾリル、イソチアゾリル、オキサジアゾリル、チアジアゾリル、トリアゾリル、テトラゾリル、ピリジニル、ピリミジニル、ピラジニル、ピリダジニル、インドリル、キノリニル、イソキノリルなどが含まれる。

【0024】

本発明において「ハロゲン原子」とは、フッ素原子、塩素原子、臭素原子、ヨウ素原子などを意味する。好ましいハロゲン原子としては、例えばフッ素原子が挙げられる。

本発明において「C₁—8アルキル基」とは、炭素数1～8の直鎖状または分岐鎖状のアルキル基、ならびに炭素数3～8の環状および部分的に環状のアルキル基を意味し、例えば、メチル、エチル、n-プロピル、i-プロピル、n-ブチル、s-ブチル、i-ブチル、t-ブチル、n-ペンチル、3-メチルブチル、2-メチルブチル、1-メチルブチル、1-エチルプロピル、n-ヘキシル、4-メチルペンチル、3-メチルペンチル、2-メチルペンチル、1-メチルペンチル、3-エチルブチル、および2-エチルブチルなど、ならびに、シクロプロピル、シクロブチル、シクロペンチル、シクロヘキシル、シクロヘプチル、シクロオクチル、メチルシクロプロピル、シクロプロピルメチル、およびメチルヘキシルなどが含まれる。好ましいC₁—8アルキル基としては、例えば、直鎖状または分岐鎖状のC₁—8アルキル基、さらに好ましくは直鎖状または分岐鎖状のC₁—6アルキル基が挙げられる。

【0025】

本発明において「C₂—7アルケニル基」とは、炭素数2～7の直鎖または分岐鎖状のアルケニル基を意味し、例えば、エテニル（ビニル）、1-プロペニル、2-プロペニル（アリル）、プロペン-2-イル、3-ブテニル（ホモアリル）、などが含まれる。

【0026】

本発明において「C₂—7アルキニル基」とは、炭素数2～7の直鎖または分岐鎖状のアルキニル基を意味し、例えば、エチニル、1-プロピニル、2-プロピニル、1-ブチニル、2-ブチニル、および3-ブチニルなどが含まれる。

【0027】

本発明において「C₁—6アルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルオキシ基を意味し、例えば、メトキシ、エトキシ、n-プロポキシ、i-プロポキシ、n-ブトキシ、s-ブトキシ、i-ブトキシ、t-ブトキシ、n-ペントキシ、3-メチルブトキシ、2-メチルブトキシ、1-メチルブトキシ、1-エチルプロポキシ、n-ヘキシルオキシ、4-メチルペントキシ、3-メチルペントキシ、2-メチルペントキシ、1-メチルペントキシ、3-エチルブトキシ、および2-エチルブトキシ、シクロプロポキシ、シクロブトキシ、シクロペントキシ、シクロヘキシルオキシ、シクロプロピルメトキシなどが含まれる。

【0028】

本発明において「アリールオキシ基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6～10の芳香族炭化水素基を有するアリールオキシ基を意味し、例えば、フェノキシ、1-ナフトキシおよび2-ナフトキシなどが含まれる。

【0029】

本発明において「ヘテロアリールオキシ基」とは、ヘテロアリール部分として既に定義した1またはそれ以上の酸素原子、窒素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を含む5～10員芳香族ヘテロ環基を有するヘテロアリールオキシ基を意味し、例えば、フリルオキシ、テニルオキシ、ピローリルオキシ、イミダゾリルオキシ、ピラゾリルオキシ、オキサゾリルオキシ、イソオキサゾリルオキシ、チアゾリルオキシ、イソチアゾリルオキシ、オキサジアゾリルオキシ、チアジアゾリルオキシ、トリアゾリルオキシ、テトラゾリルオキシ、ピリジニルオキシ、ピリミジニルオキシ、ピラジニルオキシ、ピリダジニルオキシ、インドリルオキシ、キノリニルオキシ、イソキノリニルオキシなどが含まれる。

【0030】

本発明において「C₁—6ハロアルキル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有する、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたアルキル基を意味し、例えば、トリフルオロメチル、トリクロロメチル、クロロジフルオロメチル、2, 2, 2-トリフルオロエチル、パーフルオロエチル、2, 2, 2-トリクロロエチル、ブロモメチル、ジブロモメチル、トリブロモメチル、ヨードメチル、ジフルオロメチル、およびジクロロメチルなどが含まれる。

【0031】

本発明において「C₁—6ハロアルコキシ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有する、1またはそれ以上のハロゲン原子で置換されたアルコキシ基を意味し、例えば、トリフルオロメトキシ、トリクロロメトキシ、クロロジフルオロメトキシ、2, 2, 2-トリフルオロエトキシ、パーフルオロエトキシ、2, 2, 2-トリクロロエトキシ、ブロモメトキシ、ジブロモメトキシ、トリブロモメトキシ、ヨードメトキシ、ジフルオロメトキシ、およびジクロロメトキシなどが含まれる。

【0032】

本発明において「C₁—6アルキルアミノ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルアミノ基を意味し、例えば、メチルアミノ、エチルアミノ、n-プロピルアミノ、i-プロピルアミノ、n-ブチルアミノ、s-ブチルアミノ、i-ブチルアミノ、t-ブチルアミノ、n-ペンチルアミノ、3-メチルブチルアミノ、2-メチルブチルアミノ、1-メチルブチルアミノ、1-エチルプロピルアミノ、およびn-ヘキシルアミノ、4-メチルペンチルアミノ、3-メチルペンチルアミノ、2-メチルペンチルアミノ、1-メチルペンチルアミノ、3-エチルブチルアミノ、および2-エチルブチルアミノなどが含まれる。

【0033】

本発明において「ジC₁—6アルキルアミノ」とは、2つのアルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するジアルキルアミノ基を意味し、当該2つのアルキル部分は同一でも異なってもよい。当該「ジC₁—6アルキルアミノ」には、例えば、ジメチルアミノ、ジエチルアミノ、ジn-プロピルアミノ、ジi-プロピルアミノ、ジn-ブチルアミノ、メチル-n-ブチルアミノ、メチル-s-ブチルアミノ、メチル-i-ブチルアミノ、メチル-t-ブチルアミノ、エチル-n-ブチルアミノ、エチル-s-ブチルアミノ、エチル-i-ブチルアミノ、エチル-t-ブチルアミノ、などが含まれる。

【0034】

本発明において「C₁—6アルキルカルボニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルカルボニル基を意味する。

【0035】

本発明において「C₁—6アルキルアミノカルボニル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のア

ルキル基を有するアルキルアミノカルボニル基を意味する。

【0036】

本発明において「アミノC₁—6アルコキシカルボニル基」とは、アルコキシ部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルコキシ基を有するアミノアルコキシカルボニル基を意味する。

【0037】

本発明において「ヒドロキシC₁—6アルキル基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するヒドロキシアルキル基を意味する。

【0038】

本発明において「C₁—6アルキルチオ基」とは、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキルチオ基を意味し、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、i-プロピルチオ、n-ブチルチオ、s-ブチルチオ、i-ブチルチオ、t-ブチルチオ、n-ペンチルチオ、3-メチルブチルチオ、2-メチルブチルチオ、1-メチルブチルチオ、1-エチルプロピルチオ、n-ヘキシルチオ、4-メチルペンチルチオ、3-メチルペンチルチオ、2-メチルペンチルチオ、1-メチルペンチルチオ、3-エチルブチルチオ、および2-エチルブチルチオなどが含まれる。

【0039】

本発明において「アリールC₁—6アルキル基」とは、アリール部分として既に定義した炭素数6～10の芳香族炭化水素基を有し、アルキル部分として炭素数1～6の直鎖または分岐鎖状、ならびに炭素数3～6の環状および部分的に環状のアルキル基を有するアルキル基であり、例えば、ベンジル、1-フェネチル、2-フェネチルなどを含む。

【0040】

本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4～7員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が4～7の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ペペリジン、ペペラジン、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミンなどが含まれる。

【0041】

本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4～7員ヘテロ環基」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよく、環に含まれる原子数が3～7の飽和または不飽和ヘテロ環基を意味し、芳香族ヘテロ環基も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピローリル、イミダゾーリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

【0042】

本発明において「4～7員ヘテロ環基」とは、窒素原子、酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでいてもよい、環に含まれる原子数が4～7の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジニル、ピロリジニル、ペペリジニル、ペペラジニル、ピローリル、イミダゾリル、イミダゾリニル、ピラゾリル、ピラゾリニル、オキサゾリニル、モルホリニル、チオモルホリニル、ピリジニル、ピラジニル、ピリミジニル、ピリダジニル、ヘキサメチレンイミノ、フリル、テトラヒドロフリル、チエニル、テトラヒドロチエニル、ジオキサラニル、オキサチオラニル、ジオキサニルなどが含まれる。当該ヘテロ環基の置換位置は、

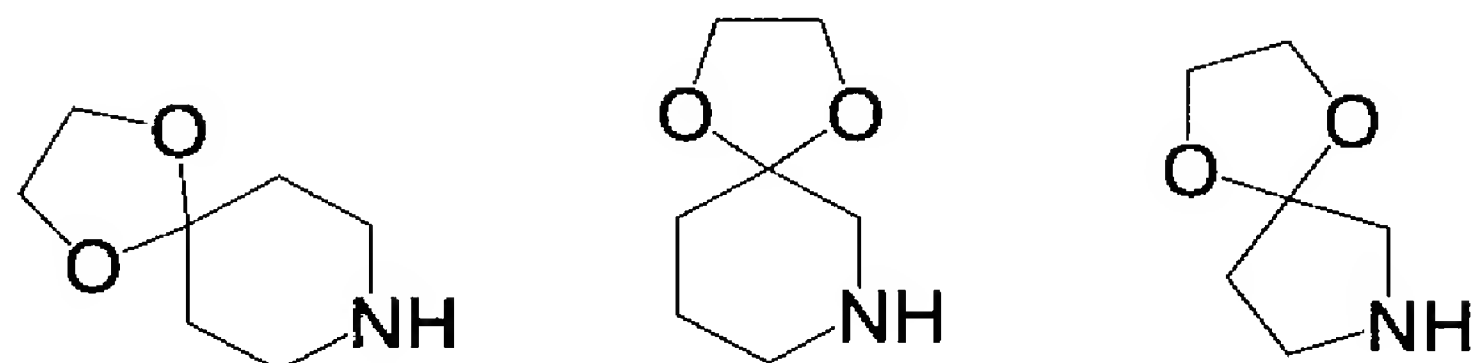
炭素原子上または窒素原子上の置換可能な位置であれば特に限定されない。

【0043】

本発明において「少なくとも窒素原子を一つ含む4～10員ヘテロ環」とは、1またはそれ以上の窒素原子を含み、その他に酸素原子および硫黄原子から選択されるヘテロ原子を1またはそれ以上含んでもよく、環に含まれる原子数が3～10の飽和または不飽和ヘテロ環を意味し、芳香族ヘテロ環、または縮合環骨格およびスピロ環骨格を含むビシクロヘテロ環も含まれる。具体的には、例えば、アゼチジン、ピロリジン、ピペリジン、ピペラジン、ピロール、イミダゾール、イミダゾリン、ピラゾール、ピラゾリン、オキサゾリン、モルホリン、チオモルホリン、ヘキサメチレンイミン、デカヒドロキノリン、デカヒドロイソキノリン、インドール、オクタヒドロインドール、および以下の式：

【0044】

【化3】



で示されるスピロ環骨格を有するヘテロ環などが含まれる。

【0045】

本発明において「 $-SiR^{15}R^{16}R^{17}$ 」で表される基の具体例には、例えば、トリメチルシリル、t-ブチルジメチルシリル、トリエチルシリル、およびt-ブチルジフェニルシリルなどが含まれる。

【0046】

本発明において「 $-S(O)_nR^{14}$ 」は、 $-SR^{14}$ 、 $-SOR^{14}$ または $-SO_2R^{14}$ を意味し、例えば、 $-S(O)_n$ (C_{1-6} アルキル基)、 $-S(O)_n$ (アリール基)、 $-S(O)_n$ (ヘテロアリール基)を含む。「 $-S(O)_nR^{14}$ 」の具体例には、例えば、メチルチオ、エチルチオ、n-プロピルチオ、イソプロピルチオ、トリフルオロメチルチオ、ベンジルチオ、4-メチルフェニルチオ、フェニルチオ、メチルスルフィニル、エチルスルフィニル、n-プロピルスルフィニル、イソプロピルスルフィニル、トリフルオロメチルスルフィニル、ベンジルスルフィニル、4-メチルフェニルスルフィニル、フェニルスルフィニル、メチルスルホニル、エチルスルホニル、n-プロピルスルホニル、イソプロピルスルホニル、トリフルオロメチルスルホニル、ベンジルスルホニル、4-メチルフェニルスルホニル、およびフェニルスルホニルなどが含まれる。

【0047】

本発明において「 C_{1-6} アルキレンジオキシ基」は、炭素数1～6の直鎖状または分岐鎖状のアルキレン基を含み隣接する炭素原子に結合する2価の基「 $-O-(C_{1-6}アルキレン)-O-$ 」であり、例えば、メレンジオキシ、エレンジオキシ、メチルメレンジオキシ、ジメチルメレンジオキシなどが含まれる。

【0048】

本明細書において「オキシ基」とは、「 $=O$ 」を意味し、例えば、オキシ基で置換されたメチレン基はカルボニル基「 $-C(=O)-$ 」を形成する。

本明細書において、任意の基が1またはそれ以上の置換基で置換されている場合、当該置換基は同一であっても異なってもよく、置換基の数は1から化学構造上置換可能な最大数までである。置換基の数は、例えば1～7であり、典型的には1～5であり、特に1～3である。

【0049】

本発明は、式(1)で表される化合物の塩および当該化合物のプロドラッグの薬学的に許容な塩を含む。これらの塩は、当該化合物または当該化合物のプロドラッグと、医薬品の製造に使用可能である酸または塩基とを接触させることにより製造される。当該塩には

、例えば、塩酸塩、臭化水素酸塩、ヨウ化水素酸塩、硫酸塩、スルホン酸塩、リン酸塩、ホスホン酸塩、酢酸塩、クエン酸塩、リンゴ酸塩、サリチル酸塩などのカルボン酸塩、または、ナトリウム塩、カリウム塩などのアルカリ金属塩；マグネシウム塩、カルシウム塩などのアルカリ土類金属塩；アンモニウム塩、アルキルアンモニウム塩、ジアルキルアンモニウム塩、トリアルキルアンモニウム塩、テトラアルキルアンモニウム塩などのアンモニウム塩などが含まれる。

【 0 0 5 0 】

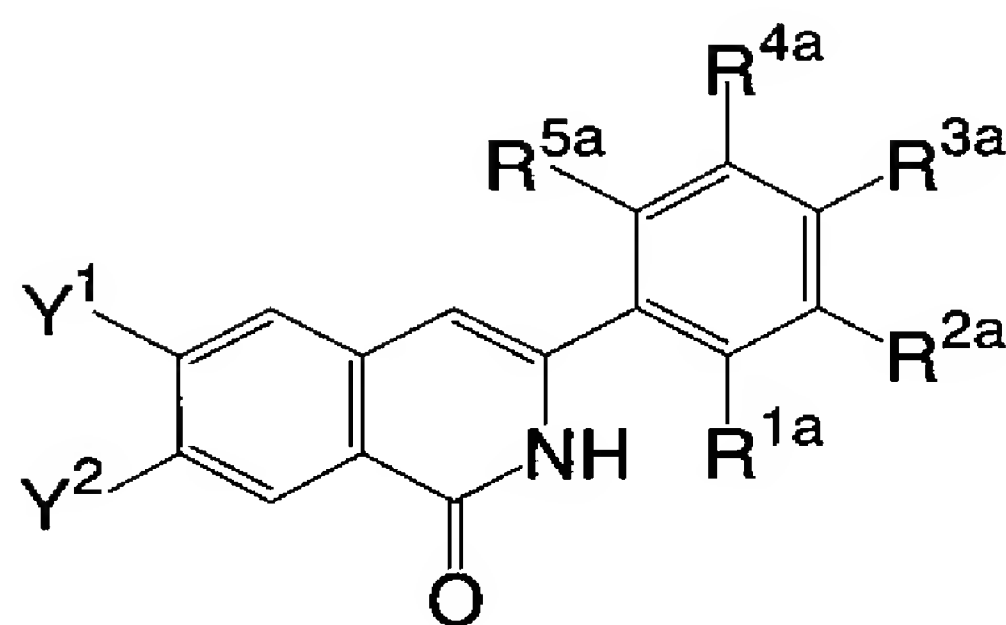
本発明の「プロドラッグ」とは、生理条件下、酵素的または非酵素的に式（１）の化合物または製薬上許容されうるそれらの塩に変換される、式（１）の化合物の誘導体を意味する。プロドラッグは、患者に投与されたときには不活性であってもよいが、生体内では活性のある式（１）の化合物に変換されて存在するものである。

【 0 0 5 1 】

本発明の式（１）で表される化合物には、Xが置換されていてもよいフェニル基である、以下の式：

【 0 0 5 2 】

【化４】



で表される化合物も含まれ、本発明の具体例には、例えば、以下の表１に示す化合物も含まれる。ただし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

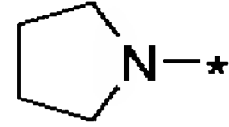
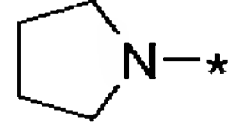
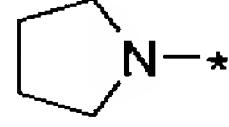
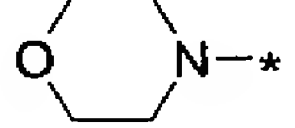



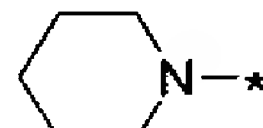


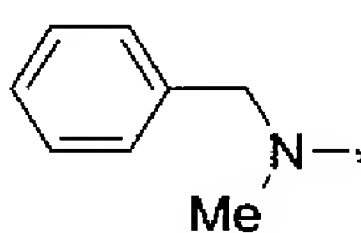
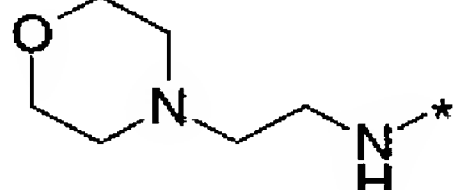
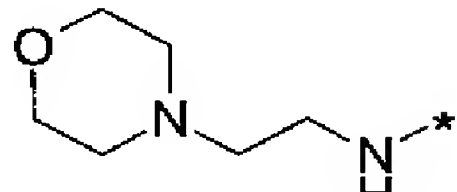
なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。

【 0 0 5 3 】

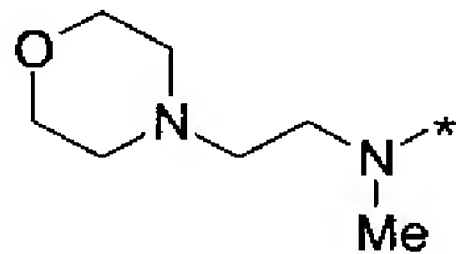
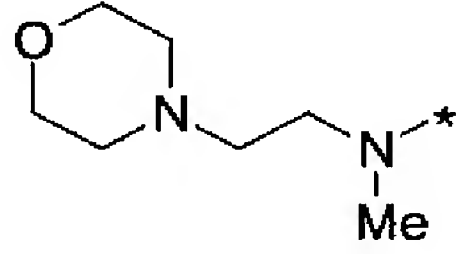
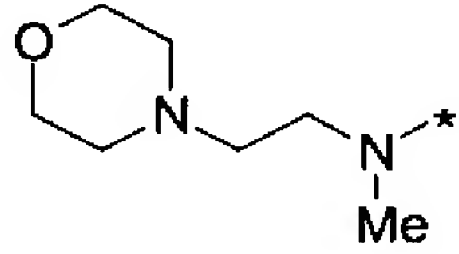
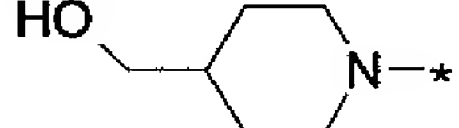
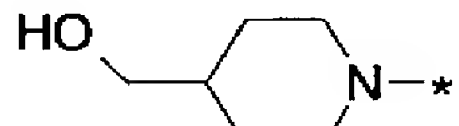


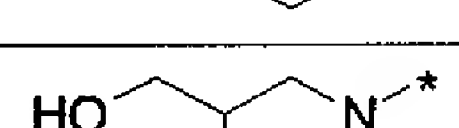


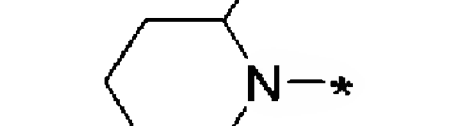

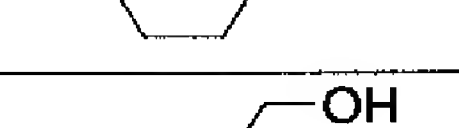
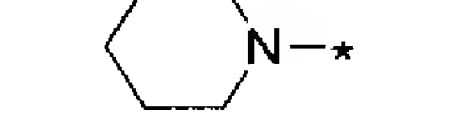
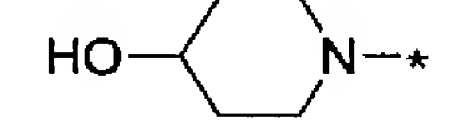
下記表において、「Me」はメチル基を示し、「Et」はエチル基を示し、「t-Bu」はｔ－ブチル基を示し、「＊」は結合部分を示す。

【 0 0 5 4 】

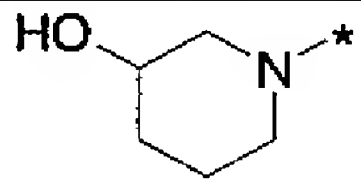
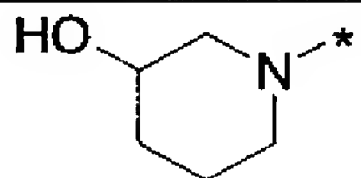
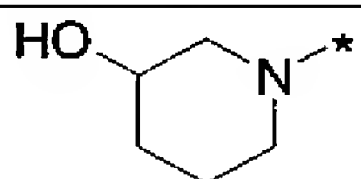
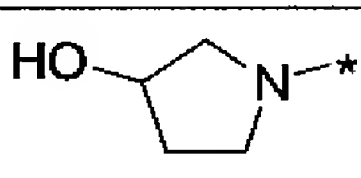
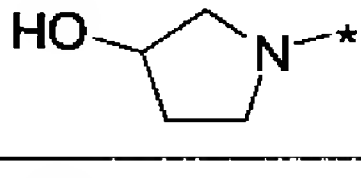
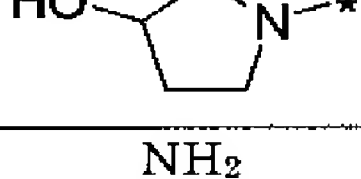

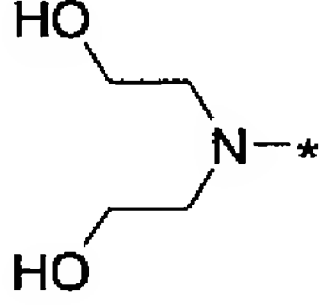
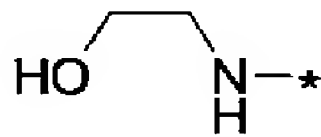
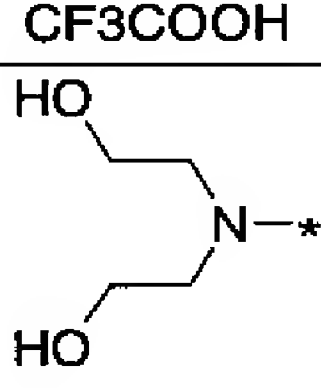

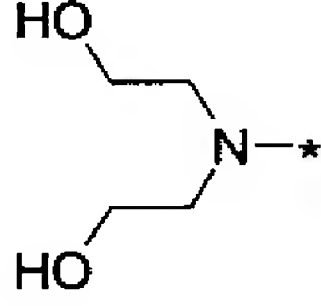
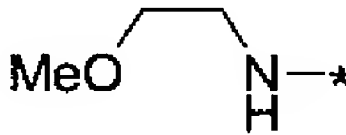
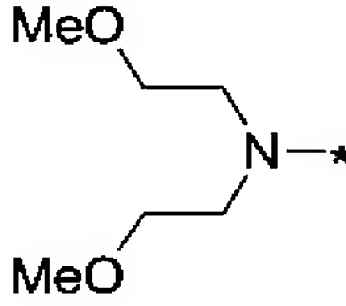
【表 1 - 1】

化合物 番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Y ¹	Y ²	实施例
1	CF ₃	H	H	H	H	H	Cl	实施例 1 工程 B
2	H	H	H	H	H	H	Cl	实施例 2
3	OCF ₃	H	H	H	H	H	Cl	实施例 3
4	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4
5	H	H	H	H	H	H		实施例 5
6	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 6
7	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 7
8	H	H	H	H	H	H		实施例 8
9	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 9
10	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 10
11	H	H	H	H	H	H		实施例 11
12	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 12
13	H	H	H	H	H	H		实施例 13
14	H	H	H	H	H	H		实施例 14
15	H	H	H	H	H	H		实施例 15
16	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 16

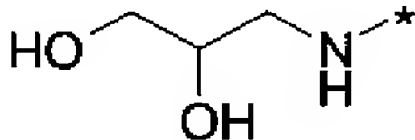
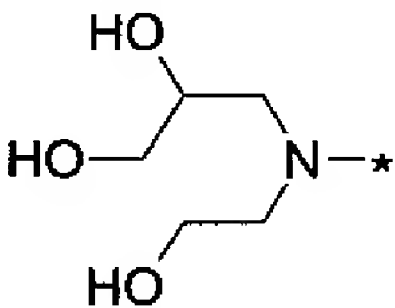
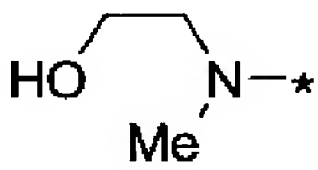
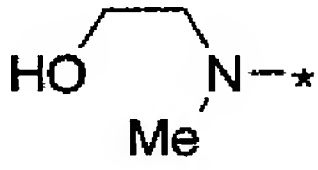
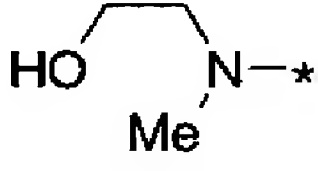
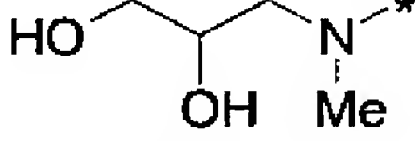
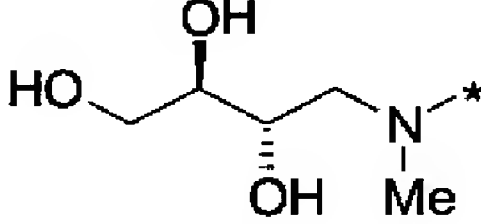
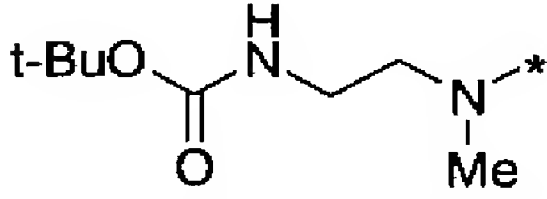
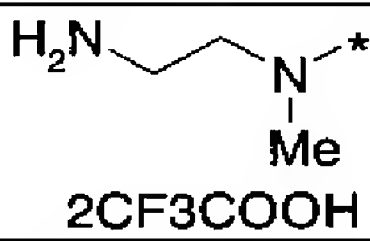
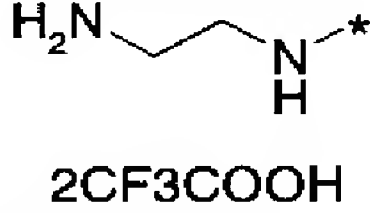
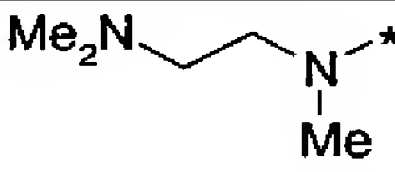
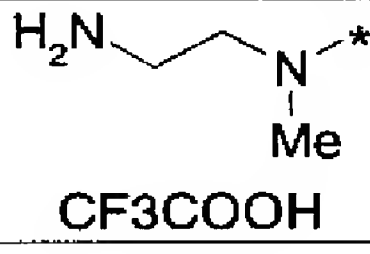
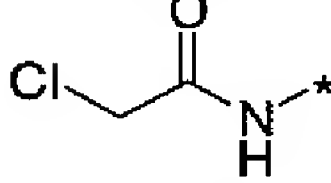
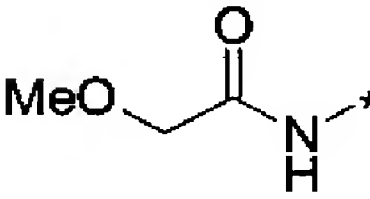
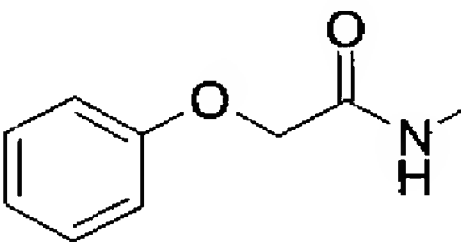
【表 1 - 2】

17	H	H	H	H	H	H		实施例 17
18	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 18
19	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 19
20	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 20
21	H	H	H	H	H	H		实施例 21
22	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 22
23	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 23
24	H	H	H	H	H	H		实施例 24
25	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 25
26	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 26
27	H	H	H	H	H	H		实施例 27
28	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 28
29	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 29
30	H	H	H	H	H	H		实施例 30
31	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 31

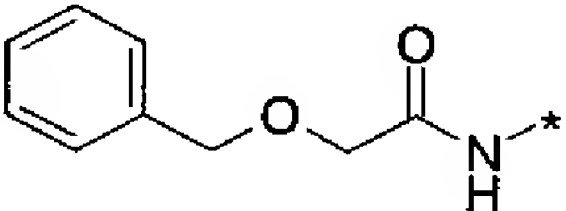
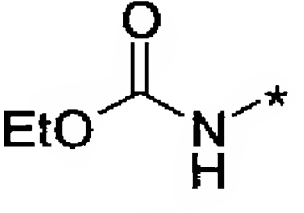
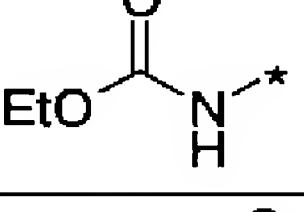
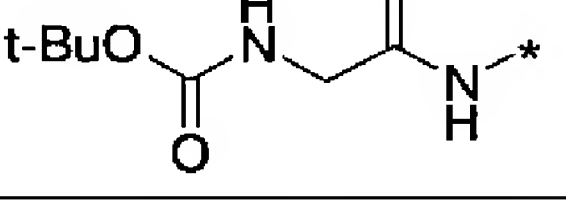
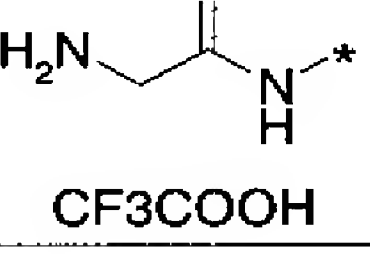
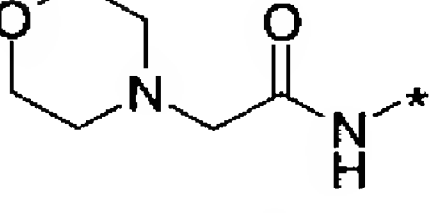
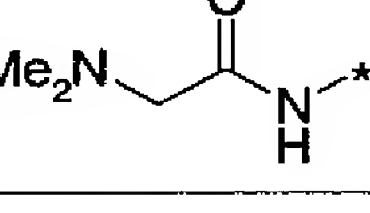
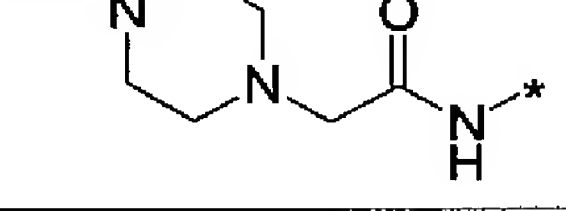
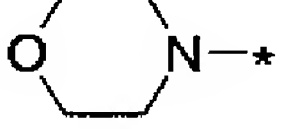
【表 1－3】

3 2	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 2
3 3	H	H	H	H	H	H		实施例 3 3
3 4	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 4
3 5	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 5
3 6	H	H	H	H	H	H		实施例 3 6
3 7	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 3 7
3 8	CF ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	实施例 3 8
3 9	H	H	H	H	H	H	NH ₂	实施例 3 9
4 0	OCF ₃	H	H	H	H	H	NH ₂	实施例 4 0
4 1 A	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 1
4 1 B	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 1
4 2 A	H	H	H	H	H	H	 CF ₃ COOH	实施例 4 2
4 2 B	H	H	H	H	H	H		实施例 4 2
4 3 A	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 3
4 3 B	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 3
4 4 A	H	H	H	H	H	H		实施例 4 4
4 4 B	H	H	H	H	H	H		实施例 4 4

【表 1 - 4】

4 5	H	H	H	H	H	H		实施例 4 5
4 6	H	H	H	H	H	H		实施例 4 6
4 7	CF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 7
4 8	H	H	H	H	H	H		实施例 4 8
4 9	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 4 9
5 0	H	H	H	H	H	H		实施例 5 0
5 1	H	H	H	H	H	H		实施例 5 1
5 2	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 5 2
5 3	OCF ₃	H	H	H	H	H		实施例 5 3
5 4	H	H	H	H	H	H		实施例 5 4
5 5	H	H	H	H	H	H		实施例 5 5
5 6	H	H	H	H	H	H		实施例 5 6
5 7	H	H	H	H	H	H		实施例 5 7
5 8	H	H	H	H	H	H		实施例 5 8
5 9	H	H	H	H	H	H		实施例 5 9

【表 1－5】

60	H	H	H	H	H	H		実施例 60
61	CF ₃	H	H	H	H	H		実施例 61
62	H	H	H	H	H	H		実施例 62
63	H	H	H	H	H	H		実施例 63
64	H	H	H	H	H	H	 CF ₃ COOH	実施例 64
65	H	H	H	H	H	H		実施例 65
66	H	H	H	H	H	H		実施例 66
67	H	H	H	H	H	H		実施例 67
68	H	H	H	H	H		H	実施例 68 工程 C

以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

- (1) : 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
 (2) : 7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
 (3) : 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
 (4) : 7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
 (5) : 3-フェニル-7-ピロリジン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン、
 (6) : 7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
 (7) : 7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
 (8) : 7-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
 (9) : 7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
 (10) : 7-ピペリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-

ーイソキノリンー1ーオン、
(11) : 3ーフェニルー7ーピペリジンー1ーイルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(12) : 7ーピペリジンー1ーイルー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(13) : 7ー(4ーメチルピペラジンー1ーイル)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(14) : 7ー(ベンジルメチルアミノ)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(15) : 7ー(2ーモルホリンー4ーイルエチルアミノ)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(16) : 7ー(2ーモルホリンー4ーイルエチルアミノ)ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(17) : 7ー[メチル(2ーモルホリンー4ーイルエチル)アミノ]ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(18) : 7ー[メチル(2ーモルホリンー4ーイルエチル)アミノ]ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(19) : 7ー[メチル(2ーモルホリンー4ーイルエチル)アミノ]ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(20) : 7ー(4ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(21) : 7ー(4ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(22) : 7ー(4ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(23) : 7ー(3ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(24) : 7ー(3ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(25) : 7ー(3ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(26) : 7ー(2ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(27) : 7ー(2ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(28) : 7ー(2ーヒドロキシメチルピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(29) : 7ー(4ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(30) : 7ー(4ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(31) : 7ー(4ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(32) : 7ー(3ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(33) : 7ー(3ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー3ーフェニルー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(34) : 7ー(3ーヒドロキシピペリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメトキシフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、
(35) : 7ー(3ーヒドロキシピロリジンー1ーイル)ー3ー(2ートリフルオロメチルフェニル)ー2Hーイソキノリンー1ーオン、

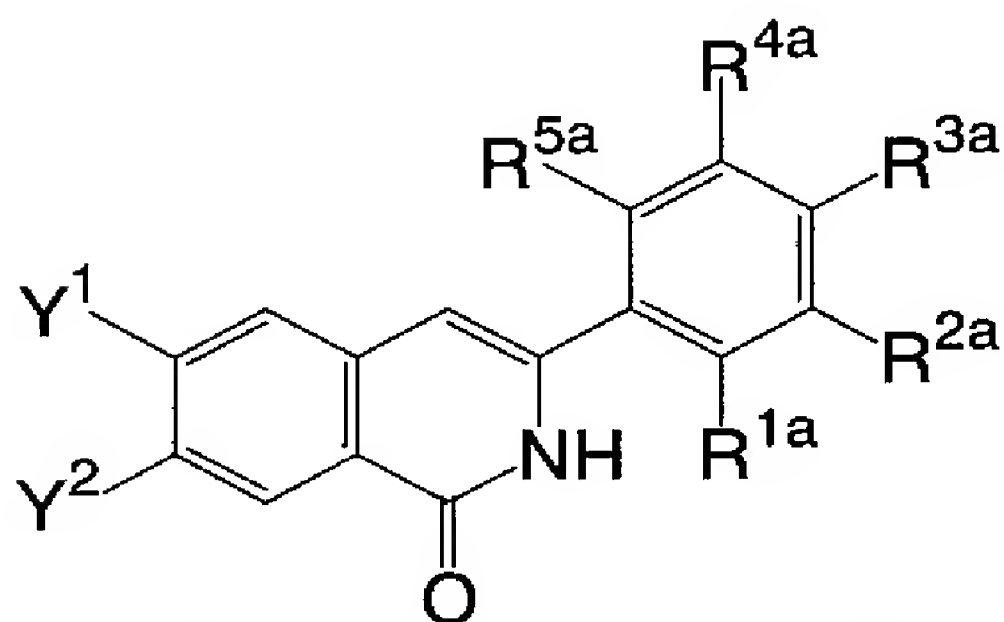
(36) : 7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(37) : 7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(38) : 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(39) : 7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(40) : 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(41A) : 7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(41B) : 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(42A) : 7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩、
(42B) : 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(43A) : 7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(43B) : 7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(44A) : 7-(2-メトキシエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(44B) : 7-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(45) : 7-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(46) : 7-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(47) : 7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(48) : 7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(49) : 7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、
(50) : 7-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(51) : 7-[メチル((2S,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(52) : (2-{メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}エチル)カルバミン酸t-ブチル、
(53) : 7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩、
(54) : 7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩、
(55) : 7-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン、
(56) : 7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩、
(57) : 2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリ

ン－7－イル）アセトアミド、
 （58）：2－メトキシ－N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）アセトアミド、
 （59）：N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）－2－フェノキシアセトアミド、
 （60）：2－ベンジルオキシ－N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）アセトアミド、
 （61）：[1－オキソ－3－（2－トリフルオロメチルフェニル）－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル]カルバミン酸エチル、
 （62）：（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）カルバミン酸エチル、
 （63）：[（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イルカルバモイル）メチル]カルバミン酸t－ブチル、
 （64）：2－アミノ－N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）アセトアミド 1トリフルオロ酢酸塩、
 （65）：2－モルホリン－4－イル－N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）アセトアミド、
 （66）：2－ジメチルアミノ－N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）アセトアミド、
 （67）：2－（4－メチルピペラジン－1－イル）－N－（1－オキソ－3－フェニル－1，2－ジヒドロイソキノリン－7－イル）アセトアミド、
 （68）：6－モルホリン－4－イル－3－フェニル－2H－イソキノリン－1－オン。

さらに、本発明の具体例には、例えば、以下の式：

【0055】

【化5】



および表2で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

【0056】

これらの化合物は反応工程2で合成できる。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。また、下記表において「Me」はメチル基を示し、「＊」は結合部分を示す。

【0057】

【表 2】

化合物番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Y ¹	Y ²
A 1	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 2	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 3	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 4	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 5	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 6	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 7	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 8		H	H	H	H	H	
A 9	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 10	CF ₃	H	H	H	H	H	
A 11	CF ₃	H	H	H	H	H	

以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(A 1) : (4 a S, 8 a R) - 3' - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 3, 4, 4 a, 5, 6, 7, 8, 8 a - オクタヒドロ - 1 H, 2' H - [2, 7'] ビイソキノリニル - 1' - オン、

(A 2) : 7 - ((2 S, 6 R) - 2, 6 - ジメチルモルホリン - 4 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

(A 3) : 7 - ((S) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

(A 4) : 7 - ((R) - 2 - ヒドロキシメチルピロリジン - 1 - イル) - 3 - (2 - トリフルオロメチルフェニル) - 2 H - イソキノリン - 1 - オン、

(A5) : 7-アゼチジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(A6) : 4a-ヒドロキシ-3'-(2-トリフルオロメチルフェニル)-3,4,4a,5,6,7,8,8a-オクタヒドロ-1H,2'H-[2,7']ビイソキノリニル-1'-オン、

(A7) : 1-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]ピペリジン-4-カルボン酸メチル、

(A8) : 7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-ナフタレン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(A9) : 7-(1,4-ジオキサ-8-アザスピロ[4.5]デカ-8-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン。

(A10) : 7-(2-ヒドロキシメチルモルホリン-4-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

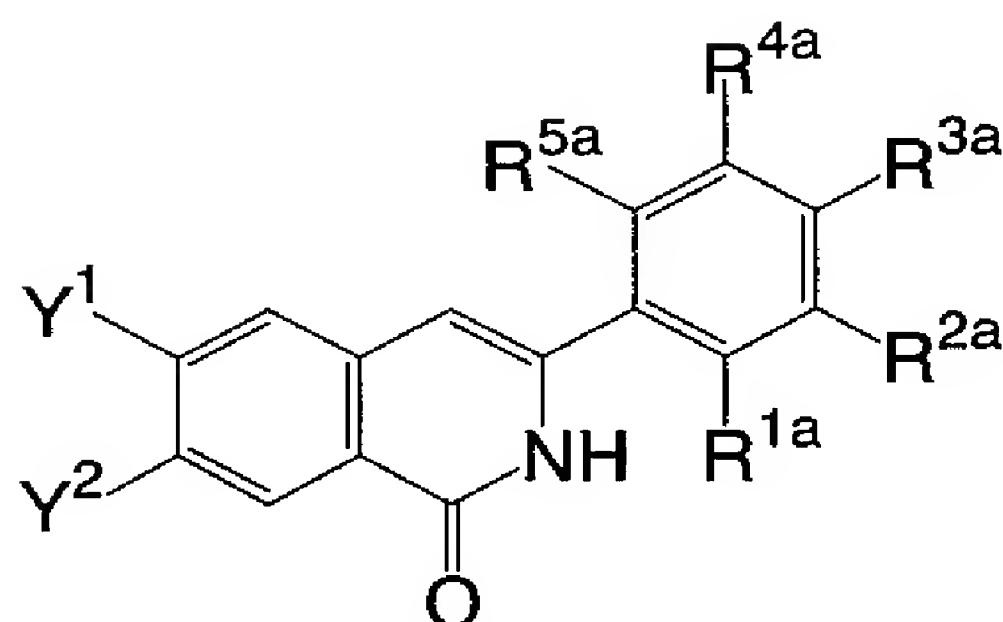
(B11) : 7-(4-ヒドロキシ-4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン。

【0058】

さらに、本発明の具体例には、例えば、以下の式：

【0059】

【化6】



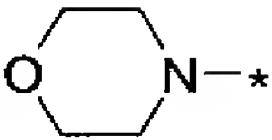



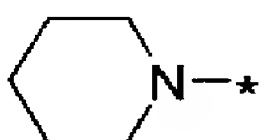

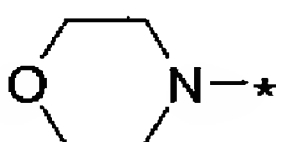
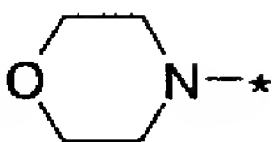

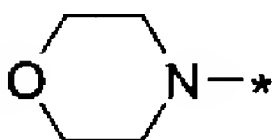
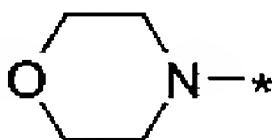
および表3で表される化合物も含まれる。しかし、本発明はこれらの例示に限定されるものではない。

【0060】

これらの化合物は反応工程1で合成できる。なお、表中の番号に対応する化合物名を併せて示す。また、下記表において「Me」はメチル基を示し、「Et」はエチル基を示し、「*」は結合部分を示す。

【0061】

【表 3】

化合物番号	R ^{1a}	R ^{2a}	R ^{3a}	R ^{4a}	R ^{5a}	Y ¹	Y ²
B 1	H	H	OMe	H	H	H	
B 2	OMe	H	H	H	H	H	
B 3	Et	H	H	H	H	H	
B 4	SMe	H	H	H	H	H	
B 5	Br	H	H	H	H	H	
B 6		H	H	H	H	H	
B 7		H	H	H	H	H	
B 8	Cl	H	H	H	Me	H	
B 9	H	OMe	H	OMe	H	H	
B 10	H	OMe	OMe	OMe	H	H	

以下に、上記化合物番号に対応する化合物名を示す。

(B 1) : 3-(4-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 2) : 3-(2-メトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 3) : 3-(2-エチルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 4) : 3-(2-メチルスルファニルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 5) : 3-(2-ブロモフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 6) : 7-モルホリン-4-イル-3-(2-ピペリジン-1-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 7) : 7-モルホリン-4-イル-3-(2-モルホリン-4-イルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 8) : 3-(2-クロロ-6-メチルフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 9) : 3-(3, 5-ジメトキシフェニル)-7-モルホリン-4-イル-2H-イソキノリン-1-オン、

(B 10) : 7-モルホリン-4-イル-3-(3, 4, 5-トリメトキシフェニル)-

2 H-イソキノリン-1-オン。

【0062】

次に本発明化合物の製造方法について説明する。なお、以下に示した製造方法において、定義した基が実施方法の条件下で望まない化学的変換を受けてしまう場合、例えば、官能基の保護、脱保護等の手段を用いることにより、製造を実施することができる。ここで保護基の選択および脱着操作は、例えば、「Greene and Wuts, "Protective Groups in Organic Synthesis" (第2版, John Wiley & Sons 1991)」に記載の方法を挙げることができ、これらを反応条件に応じて適宜用いればよい。また、必要に応じて置換基導入等の反応工程の順序を変えることもできる。一般式(1)で示される本発明化合物の製造方法としては、種々の方法が考えられ、通常有機合成手段を用いて合成できるが、代表的なものとしては例えば以下に示す方法により製造することができる。

【0063】

代表的製造方法

製造方法1

本発明に関わる式(1)であらわされる化合物は例えば下記の方法に従って製造することができるが、本発明の化合物の製造方法はこれらに限定されるものでない。本発明の化合物はいずれも文献未載の新規化合物であるが、周知の化学的手法により製造することができる。なお製造に際して用いる原料化合物としては市販されているものを用いても、または必要に応じて常法により製造しても良い。なお以下の反応工程1~4およびその説明においてX, Yは前記式(1)に記載のものと同意義である。また以下の反応式において使用する略号は、当該技術分野の当業者が理解しうる通常の意味を有するものである。またLは、ハロゲン原子であり、Gは、水素または、メチル基を表す。

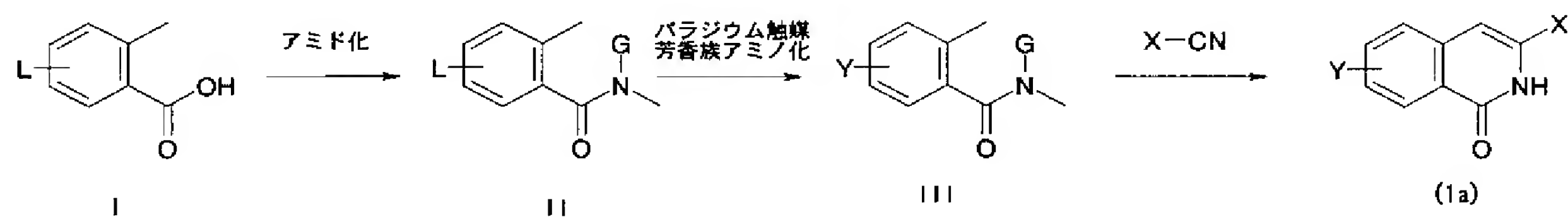
【0064】

1. 式(1)化合物(1a)の一般的合成法

反応工程1

【0065】

【化7】



2-メチルベンズアミド誘導体 II は、既存の2-メチル安息香酸誘導体 I を通常のアミド化の方法を用いることにより容易に得ることができる。式 III で表される化合物は、得られた2-メチルベンズアミド誘導体 II を単離精製後、公知の方法（芳香族アミノ化反応：Wolfe, J. P., J. Org. Chem., 65, 1158-1174 (2000)、Harris, M. C., Org. Lett., 4, 2885-2888 (2002)、Huang, X., Org. Lett., 3, 3417-3419 (2001))を用いて製造することができる。すなわち、式 III で表される化合物は、2-メチルベンズアミド誘導体 II を適当な溶媒（トルエン、THF、1,4-ジオキサン、キシレン、ジメトキシエタンなど）、適当なパラジウム触媒（例えば、Pd(OAc)₂、Pd₂dab₃、PdCl₂[P(o-tol)₃]₂、Pd(O₂CCF₃)₂など）、配位子（例えば、P(o-tol)₃、BINAP、DPPF、P(t-Bu)₃、2-ジシクロヘキシルホスフィノ-2'-(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル、2-(ジ-tert-ブチルホスフィノ)ビフェニル、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ビフェニルなど）、および塩基（t-BuONa、LiHMDS、Cs₂CO₃、K₃PO₄など）存在下、市販試薬あるいは公知の方法で調製した適当なアミンと適当な温度（室温から溶媒の沸点）で反応させることにより製造することができる。得られた式 III で表される化合物から公知の方法（米国特許第4942163号明細書；Won-Jea Cho, et al., Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997)；Bioorg. Med. Chem. Lett., 8, 41-46 (1998)；Arch. Pharm. R

es., 24, 276-280 (2001); Bioorg. Med. Chem. 10, 2953-2961 (2002)) を用いることにより式 (1 a) で表される化合物を製造することができる。すなわち、式 (1 a) で表される化合物は式 I I I で表される化合物を適当な溶媒中 (例えば THF 及び Et₂O)、適当な塩基 (例えば、LDA、t-BuLi、s-BuLi および BuLi) にて適当な温度 (たとえば、-78℃ から溶媒沸点まで) でリチオ化し、適当な温度 (たとえば、-78℃ から溶媒沸点) において市販試薬あるいは公知の方法で調製した芳香族あるいはヘテロ芳香族ニトリル誘導体と反応させることによって得ることができる。

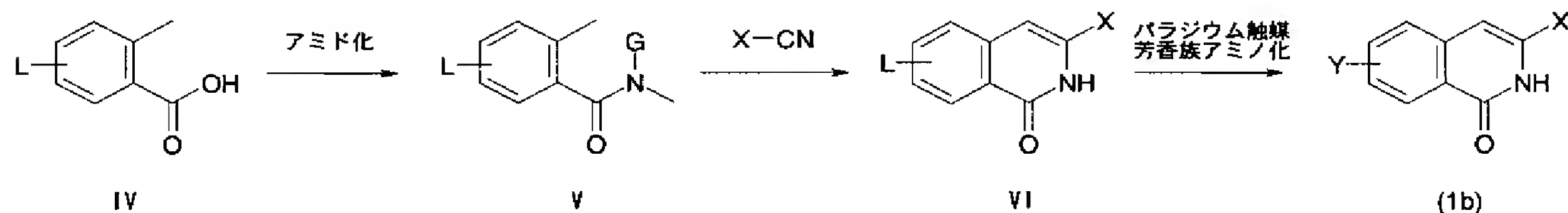
【0066】

2. 式 (1) の化合物 (1 b) の一般的合成法

反応工程 2

【0067】

【化 8】



2-メチルベンズアミド誘導体 V は、市販試薬である 2-メチルー安息香酸誘導体 I V から反応工程 1 で得られる 2-メチルベンズアミド誘導体 I I の合成法と同様の方法を用いることにより容易に得ることができる。得られた 2-メチルベンズアミド誘導体 V を単離精製後、反応工程 1 と同様に公知の方法 (米国特許第 4942163 号明細書; Won-Je a Cho, et al., Arch. Pharm. Res., 20, 264-268 (1997); Bioorg. Med. Chem. Lett. 8, 41-46 (1998); Arch. Pharm. Res., 24, 276-280 (2001); Bioorg. Med. Chem. 10, 2953-2961 (2002)) を用いることにより式 (VI) で表される化合物を得ることができる。また式 (1 b) で表される化合物は反応工程 1 と同様に公知の方法 (芳香族アミノ化反応: Wolfe, J. P., J. Org. Chem., 65, 1158-1174 (2000); Harris, M. C., Org. Lett., 4, 2885-2888 (2002); Huang, X., Org. Lett., 3, 3417-3419 (2001)) を用いて式 (VI) で表される化合物から製造することができる。

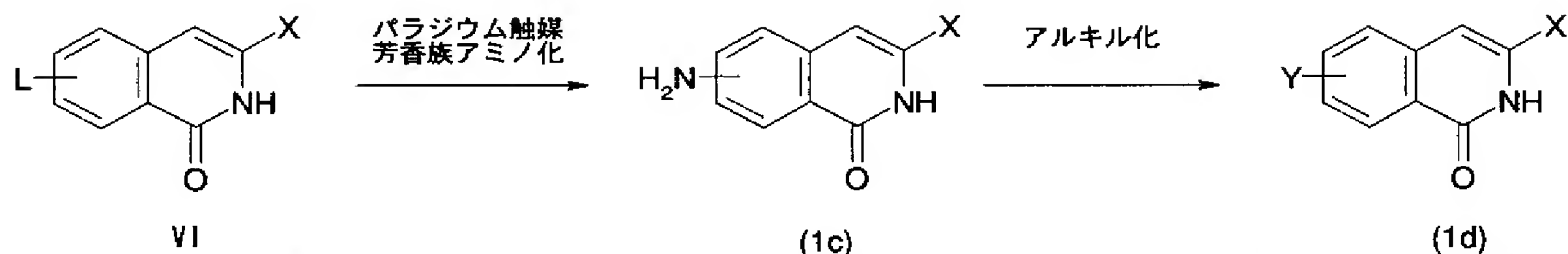
【0068】

3. 式 (1) の化合物 (1 d) の一般的合成法

反応工程 3

【0069】

【化 9】



式 (1 c) で表される化合物は、反応工程 2 において用いる式 (VI) で表される化合物から反応工程 2 と同様に公知の方法 (芳香族アミノ化反応: Wolfe, J. P., J. Org. Chem., 65, 1158-1174 (2000); Harris, M. C., Org. Lett., 4, 2885-2888 (2002); Huang, X., Org. Lett., 3, 3417-3419 (2001)) を用いて製造することができる。得られた式 (1 c) で表される化合物を公知の方法 (たとえば、還元的アミノ化反応) を用いて式 (1 d) で表される化合物を製造することができる。

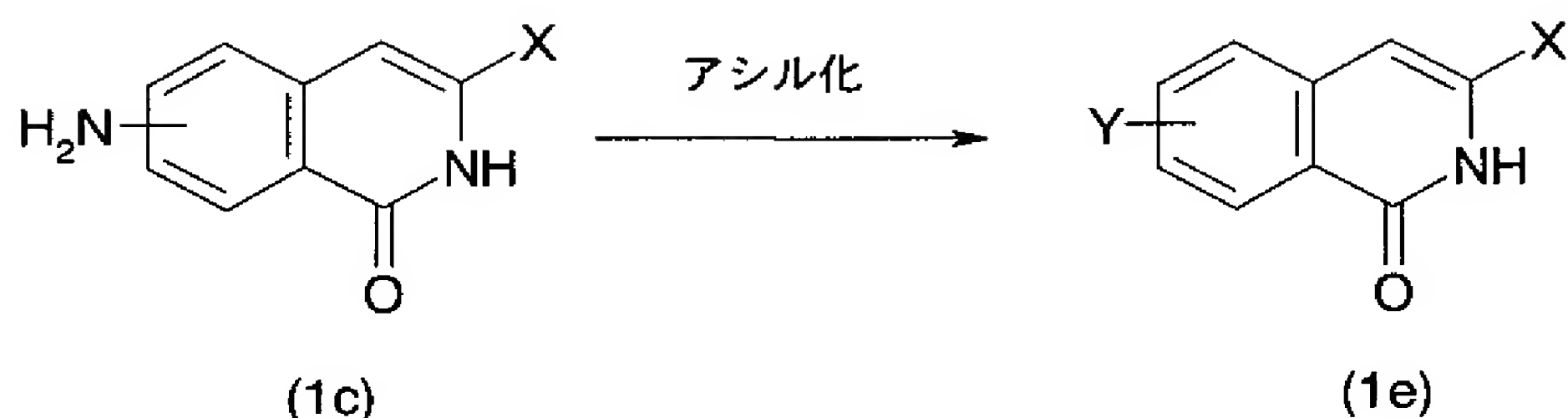
【0070】

4. 式 (1) において Y がアミドである化合物 (1 e) の一般的合成法

反応工程 4

【0071】

【化 1 0】



式（1 e）で表される化合物は、反応工程 3 において用いる（1 c）で表される化合物から通常のアシル化反応を用いて製造することができる。

【0 0 7 2】

原料化合物の合成

本発明化合物の原料化合物の一部は新規化合物であり、これらの化合物は公知の原料化合物と同様にして、あるいは当業者に公知の方法を用いて容易に合成できる。

【0 0 7 3】

以上、本発明に係る式（1）の化合物の製造方法の一例を示したが、上述の反応工程に示した目的化合物の単離・精製は、抽出、濃縮、留去、結晶化、濾過、再結晶、各種クロマトグラフィーなどの通常の化学操作を適用して行うことができる。

【0 0 7 4】

本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、式（1）で表される化合物の全ての立体異性体（例えば、エナンチオマー、ジアステレオマー（シス及びトランス幾何異性体を含む。））、前記異性体のラセミ体、およびその他の混合物が含まれる。

【0 0 7 5】

また本発明の化合物およびその医薬的に許容し得る塩には、いくつかの互変異性形態、例えばエノール及びイミン形態、ケト及びエナミン形態、並びにそれらの混合物で存在することができる。互変異性体は、溶液中で、互変異性セットの混合物として存在する。固体の形態では、通常、一方の互変異性体が優勢である。一方の互変異性体を記載することがあるが、本発明には、本発明の化合物の全ての互変異性体が含まれる。

【0 0 7 6】

本発明に係る化合物がフリー体として得られる場合、当該化合物が形成していてもよい塩またはそれらの水和物もしくは溶媒和物の状態に、常法に従って変換することができる。

【0 0 7 7】

また、本発明に係る化合物が、当該化合物の塩、水和物、または溶媒和物として得られる場合、化合物のフリー体に常法に従って変換することができる。

本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、優れた抗腫瘍作用を有し、体内における安定性および水に対する溶解性に優れ、増殖性疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。また、本発明に係る化合物またはその医薬的に許容し得る塩は、乳癌、大腸癌、卵巣癌、肺癌、膀胱癌、肝臓癌、子宮癌、脳癌、前立腺癌、急性白血病、および胃癌のような種々の癌などの増殖性疾患の予防剤または治療剤（特に治療剤）として有用である。

【0 0 7 8】

これらの方法は、開示した本発明の化合物またはその医薬的に許容し得る塩を含む医薬組成物の医薬的に有効な量を、このような治療を必要とするかまたはこのような疾患または状態にかかった患者に投与する工程を包含する。

【0 0 7 9】

本発明の医薬組成物を、癌などの増殖性疾患の治療剤又は予防剤として使用する場合、その投与方法は、経口的、直腸的、非経口的（静脈内的、筋肉内的、皮下的）、槽内的、腔内的、腹腔内的、膀胱内的、局所的（点滴、散剤、軟膏、ゲルまたはクリーム）投与お

よび吸入（口腔内または鼻スプレー）などが挙げられる。その投与形態としては、例えば錠剤、カプセル剤、顆粒剤、散剤、丸剤、水性および非水性の経口用溶液および懸濁液、および個々の投与量に小分けするのに適応した容器に充填した非経口用溶液が挙げられる。また投与形態は、皮下移植のような調節された放出処方物を包含する種々の投与方法に適応させることもできる。

【0080】

上記の製剤は、賦形剤、滑沢剤（コーティング剤）、結合剤、崩壊剤、安定剤、矯味矯臭剤、希釈剤などの添加剤を用いて周知の方法で製造される。

例えば、賦形剤としては、デンプン、バレイショデンプン、トウモロコシデンプン等のデンプン、乳糖、結晶セルロース、リン酸水素カルシウム等を挙げることができる。

【0081】

コーティング剤としては、例えば、エチルセルロース、ヒドロキシプロピルセルロース、ヒドロキシプロピルメチルセルロース、セラック、タルク、カルナウバロウ、パラフィン等を挙げることができる。

【0082】

結合剤としては、例えばポリビニルピロリドン、マクロゴール及び前記賦形剤と同様の化合物を挙げることができる。

崩壊剤としては、例えば前記賦形剤と同様の化合物及びクロスカルメロースナトリウム、カルボキシメチルスターチナトリウム、架橋ポリビニルピロリドンのような化学修飾されたデンプン・セルロース類を挙げることができる。

【0083】

安定剤としては、例えばメチルパラベン、プロピルパラベンのようなパラオキシ安息香酸エステル類；クロロブタノール、ベンジルアルコール、フェニルエチルアルコールのようなアルコール類；塩化ベンザルコニウム；フェノール、クレゾールのようなフェエノール類；チメロサール；デヒドロ酢酸；及びソルビン酸を挙げることができる。

【0084】

矯味矯臭剤としては、例えば通常使用される、甘味料、酸味料、香料等を挙げることができる。

また、液剤を製造するための溶媒としては、エタノール、フェノール、クロロクレゾール、精製水、蒸留水等を使用することができる。

【0085】

界面活性剤又は乳化剤としては、例えば、ポリソルベート80、ステアリン酸ポリオキシシル40、ラウロマクロゴール等を挙げることができる。

本発明の医薬組成物を、増殖性疾患の治療剤若しくは予防剤として使用する場合、本発明の化合物又はその医薬的に許容されうる塩の使用量は、症状、年齢、体重、相対的健康状態、他の投薬の存在、投与方法等により異なる。例えば、患者（温血動物、特に人間）に対して、一般に有効な量は、有効成分（式（1）で表される本発明の化合物）として、経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01～1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり0.1～300mgであり、一日当たりの使用量は、普通の体重の成人患者に対しては、好ましくは1～5000mgの範囲にある。非経口剤の場合、一日につき体重1kg当たり好ましくは0.01～1000mg、さらに好ましくは体重1kg当たり1～5000mgである。これを症状に応じて投与することが望ましい。

【発明の効果】

【0086】

本発明により、優れた抗腫瘍作用を有する1-（2H）-イソキノロン誘導体が提供される。また本発明により、増殖性疾患、例えば癌に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物が提供される。

【実施例】

【0087】

以下本発明を実施例により更に詳しく説明するが本発明はこれら実施例に限定されるものではない。なおNMR解析はJ E O L社製J N M-E X 2 7 0 (2 7 0 M H z)、J N M G S X 4 0 0 (4 0 0 M H z)あるいはJ N M-A 5 0 0 (5 0 0 M H z)を用いて行いNMRデータはp p m (parts per million)で表わし、サンプル溶媒からの重水素ロック信号を参照した。質量スペクトルデータはJ E O L社製J M S-D X 3 0 3あるいはJ M S-S X / S X 1 0 2 Aを用いて、また高速液体クロマトグラフィーを備えた質量スペクトルデータは、W a t e r s社製9 9 6-6 0 0 E勾配高速液体クロマトグラフィー付きマイクロマス(m i c r o m a s s社製Z M D)を用いて得た。高速液体クロマトグラフィーの条件は、下記のいずれかを用いた。

【0088】

高速液体クロマトグラフィーの条件 1

カラム：C o m b i O D S (O D S, 5 μ m, 4 . 6 m m I . D . x 5 0 m m, 和光純薬工業社製)、C O S M O S I L (O D S, 5 μ m, 4 . 6 m m I . D . x 5 0 m m, ナカライテスク社製)、あるいはI n e r t s i l C 1 8 (O D S, 5 μ m, 4 . 6 m m I . D . x 5 0 m m, G Lサイエンス社製)

移動相：0 . 0 5 %トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0 . 0 5 %トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法：1 0 % Bから9 5 % B (3 . 5 分)、9 5 % Bから1 0 % B (1 分)、1 0 % Bで保持(0 . 5 分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速：4 . 0 m L / 分

高速液体クロマトグラフィーの条件 2

カラム：C o m b i O D S (O D S, 5 μ m, 4 . 6 m m I . D . x 5 0 m m, 和光純薬工業社製)、C O S M O S I L (O D S, 5 μ m, 4 . 6 m m I . D . x 5 0 m m, ナカライテスク社製)、あるいはI n e r t s i l C 1 8 (O D S, 5 μ m, 4 . 6 m m I . D . x 5 0 m m, G Lサイエンス社製)

移動相：0 . 0 5 %トリフルオロ酢酸を含有する水(A)及び0 . 0 5 %トリフルオロ酢酸を含有するアセトニトリル(B)

溶出法：3 0 % Bから3 5 % B (0 . 2 分)、3 5 % Bから9 8 % B (3 . 3 分)、9 8 % Bから3 0 % B (1 分)、3 0 % Bで保持(0 . 5 分)のステップワイズな溶媒勾配溶出

流速：4 . 0 m L / 分

有機合成反応には市販の試薬を更に精製しないで行った。室温とは2 0 ~ 2 5 ° C程度の範囲を言う。すべての禁水性反応は窒素雰囲気下実施した。減圧下での濃縮は或いは溶媒留去は特に言及しない限りロータリーエバポレータを用いて行ったものである。

【0089】

化合物の調製において、必要に応じ保護基により官能基を保護し、標的分子の保護体を調製した後、保護基は除去した。保護基の選択および脱着操作は例えば「Greene and Wuts, "Protective Group in Organic Synthesis" 第2版、John Wiley & Sons 1991」に記載の方法により実施した。

【実施例 1】

【0090】

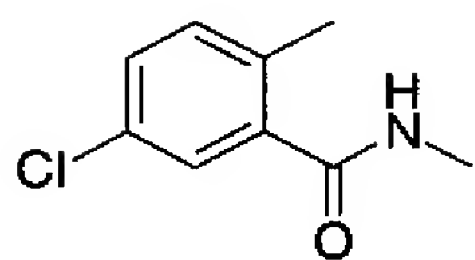
7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

工程 A

5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド

【0091】

【化 1 1】



5-クロロ-2-メチル安息香酸 25.0 g (147 mmol) に塩化チオニル 42.8 mL (586 mmol) を加え加熱還流下 1.5 時間攪拌した後、過剰の塩化チオニルを減圧下留去した。残った残渣を塩化メチレン 140 mL に溶解し、氷冷下にて 40% メチルアミン水溶液 34.2 mL (440 mmol) を滴下後 0℃ にて 1 昼夜攪拌した。反応液を酢酸エチルで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し減圧下溶媒を留去した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（酢酸エチル：ヘキサン＝1：3－3：2）で精製し、5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド 24.2 g (90%) を無色固体として得た。

【0092】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.40 (3H, s), 2.99 (3H, d, $J=4.6$ Hz), 5.77 (1H, br s), 7.15 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.27 (1H, dd, $J=2.3, 8.3$ Hz), 7.33 (1H, d, $J=2.3$ Hz)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 184 ($M+H$)。

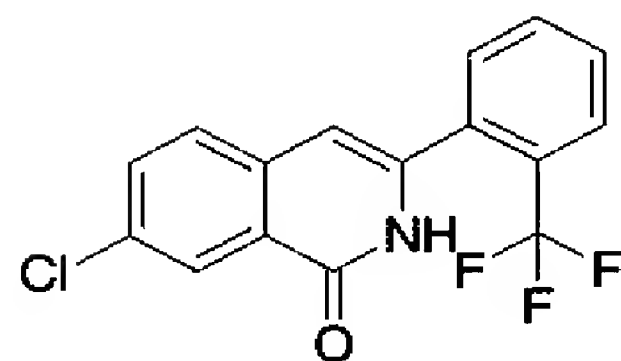
【0093】

工程 B

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0094】

【化 1 2】



1.8M リチウムジイソプロピルアミド THF 溶液 45.3 mL (81.6 mmol) を THF 68 mL で希釈し、これに工程 A で調製した 5-クロロ-2, N-ジメチルベンズアミド 5.0 g (27.2 mmol) の THF 溶液 28 mL を -78℃ にて滴下した。これにさらに 2-トリフルオロメチルベンズニトリル 4.65 g (27.2 mmol) の THF 溶液 28 mL を加え、-78℃ にて 2.5 時間攪拌した。反応液を室温まで昇温し飽和塩化アンモニウム水溶液を加えたのち酢酸エチルで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄後無水硫酸ナトリウムで乾燥し、減圧下濃縮して生じた固体をろ取することにより 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 6.87 g (78%) を無色固体として得た。

【0095】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.49 (1H, s), 7.33-7.72 (5H, m), 7.81-7.84 (1H, d, $J=7.26$ Hz), 8.32-8.33 (1H, d, $J=1.65$ Hz), 9.18 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 324 ($M+H$)。

【0096】

以下に示す化合物 (実施例 2, 実施例 3) は実施例 1 工程 B と類似の方法により合成した。

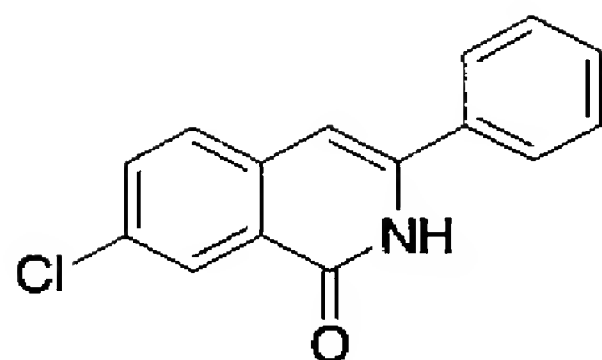
【実施例 2】

【0097】

7-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【 0 0 9 8 】

【 化 1 3 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 6.74 (1H, s), 7.26–7.56 (4H, m), 7.61–7.66 (3H, m), 8.28 (1H, d, $J=2.3\text{ Hz}$), 9.02 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 256 (M+H).

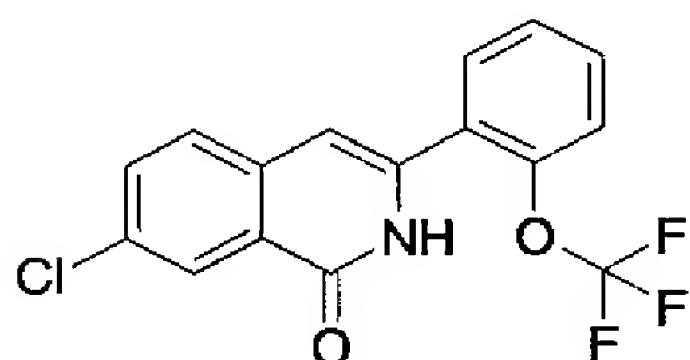
【実施例 3】

【 0 0 9 9 】

7-クロロ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【 0 1 0 0 】

【 化 1 4 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 6.72 (1H, s), 7.51–7.56 (2H, m), 7.59–7.70 (2H, m), 7.78 (1H, s), 7.79 (1H, s), 8.15 (1H, s), 11.81 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 340 (M+H).

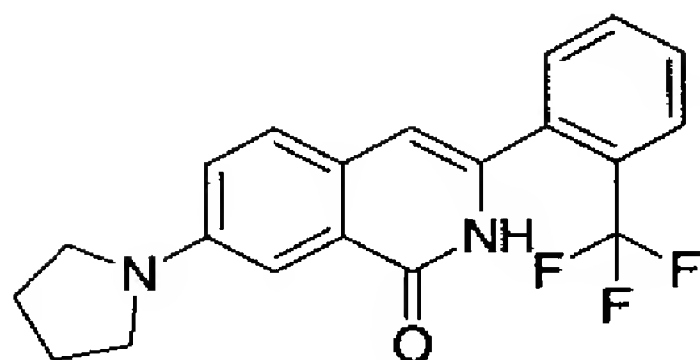
【実施例 4】

【 0 1 0 1 】

7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【 0 1 0 2 】

【 化 1 5 】



実施例 1 工程 B で調製した 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 500 mg (1.54 mmol)、2-(ジ-*t*-ブチルホスフィノ)ビフェニル 45.0 mg (0.15 mmol)、酢酸パラジウム 17.0 mg (0.075 mmol) およびナトリウム *t*-ブトキシド 713 mg (7.42 mmol) の混合物をトルエン 15 mL に懸濁し、これにピロリジン 0.533 mL (6.39 mmol) を加え加熱還流下 2 時間攪拌した。反応液を放冷後水を加え酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後濃縮して得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー (酢酸エチル:ヘキサン=1:5) で精製することにより、7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 277.9 mg (50%) を黄色固体として得た。

【 0 1 0 3 】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.04–2.09 (4H, m), 3.40–3.45 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.00–7.04 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.42–7.67 (5.5H, m), 7.78–7.81 (1H, d, $J=7.9$ Hz), 8.29 (0.5H, br s)
ESI-MS m/z 358 (M^+)。

【0104】

以下に示す化合物（実施例5から実施例19）は実施例1、実施例2または実施例3で得られた化合物を出発原料とし、実施例4と類似の方法により合成した。

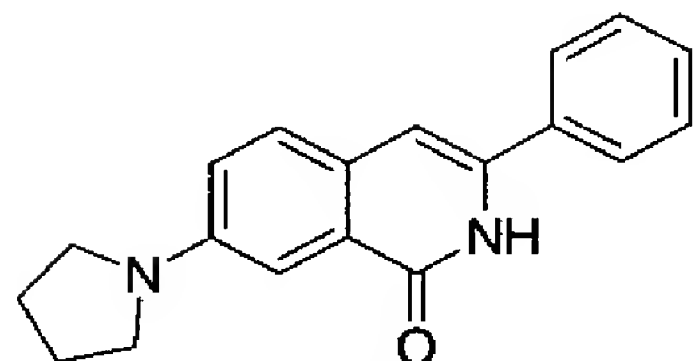
【実施例5】

【0105】

3-フェニル-7-ピロリジン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

【0106】

【化16】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.02–2.12 (4H, m), 3.40–3.45 (4H, m), 6.73 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.37–7.51 (5H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 8.83 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 291 ($\text{M}+\text{H}$)。

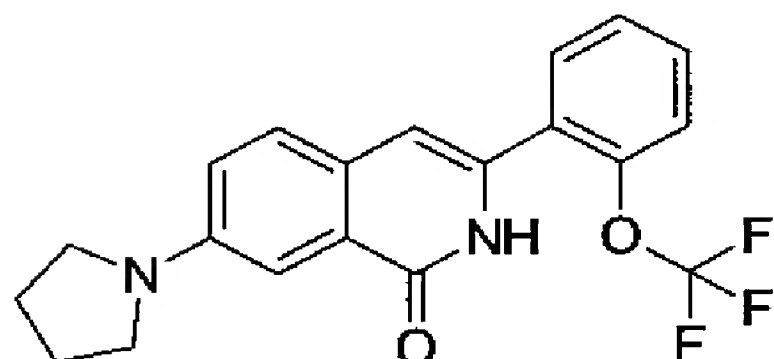
【実施例6】

【0107】

7-ピロリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0108】

【化17】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.00–2.11 (4H, m), 3.39–3.47 (4H, m), 6.64 (1H, s), 7.02 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.37–7.50 (5H, m), 7.57–7.61 (1H, m), 8.60 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 375 ($\text{M}+\text{H}$)。

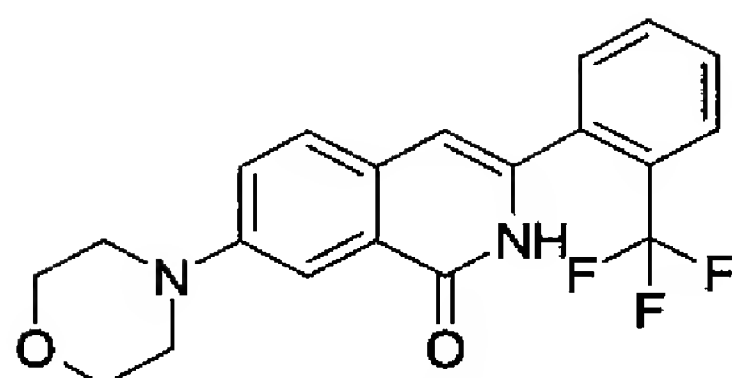
【実施例7】

【0109】

7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0110】

【化 1 8】



¹H-NMR (500 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.30–3.32 (4 H, m), 3.89–3.91 (4 H, m), 6.46 (1 H, s), 7.35–7.37 (1 H, dd, J = 2.3, 8.7 Hz), 7.49–7.51 (1 H, d, J = 8.7 Hz), 7.53–7.67 (3 H, m), 7.79–7.81 (2 H, m), 8.54 (1 H, br s)

ESI-MS m/z 374 (M⁺).

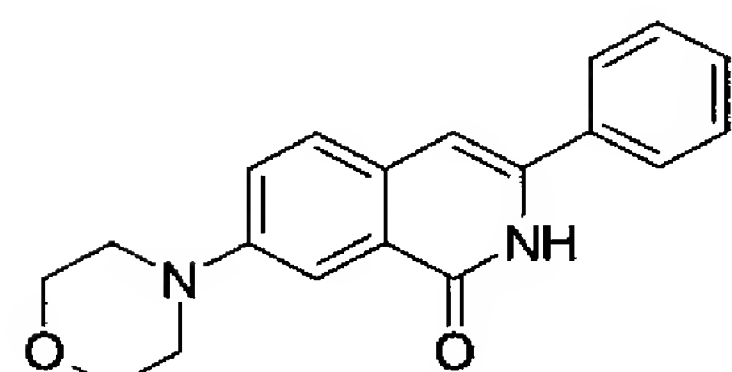
【実施例 8】

【0 1 1 1】

7-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0 1 1 2】

【化 1 9】



¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.31 (4 H, t, J = 4.8 Hz), 3.91 (4 H, t, J = 4.8 Hz), 6.73 (1 H, s), 7.36 (1 H, dd, J = 2.6, 8.9 Hz), 7.41–7.64 (6 H, m), 7.79 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 8.84 (1 H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 307 (M+H).

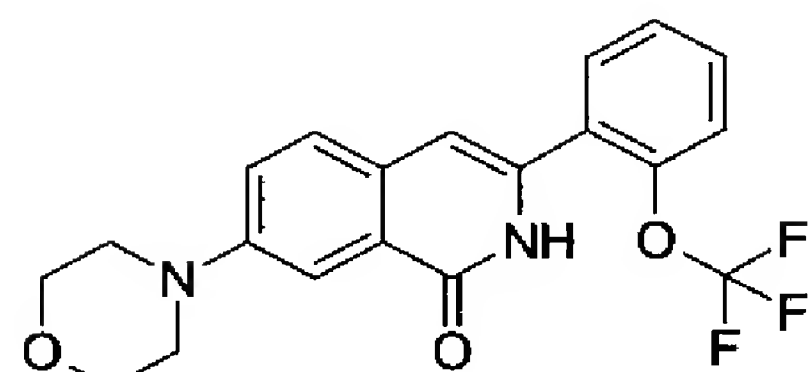
【実施例 9】

【0 1 1 3】

7-モルホリン-4-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0 1 1 4】

【化 2 0】



¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm) : 3.32 (4 H, m), 3.90 (4 H, m), 6.65 (1 H, br s), 7.35–7.65 (6 H, m), 7.80 (1 H, d, J = 2.6 Hz), 8.60 (1 H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 391 (M+H).

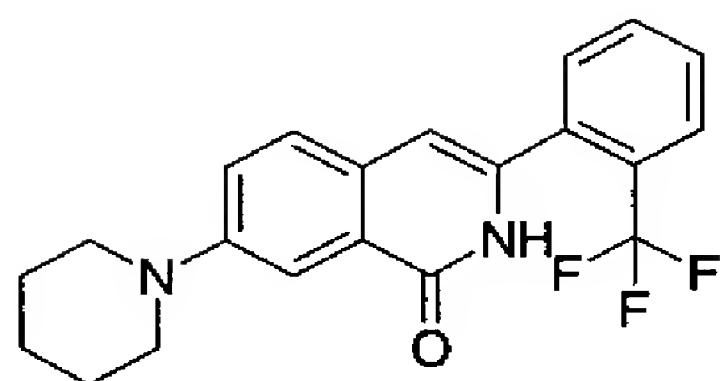
【実施例 10】

【0 1 1 5】

7-ピペリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0 1 1 6】

【化 2 1】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.59–1.74 (6H, m), 3.31–3.35 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.36–7.65 (5H, m), 7.80–7.81 (2H, m), 8.37 (1H, br s)

ESI-MS m/z 372 (M^+).

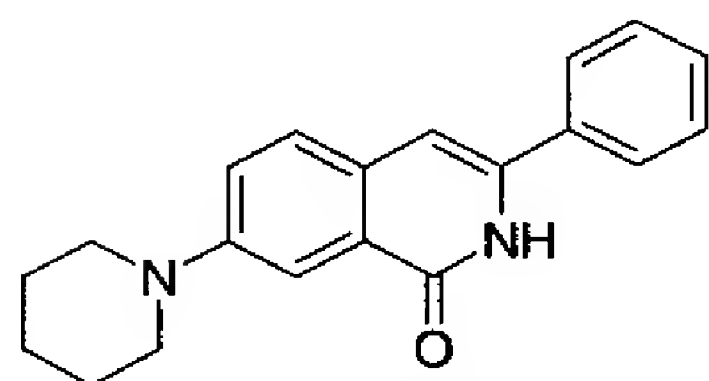
【実施例 1 1】

【0 1 1 7】

3-フェニル-7-ピペリジン-1-イル-2H-イソキノリン-1-オン

【0 1 1 8】

【化 2 2】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.55–1.80 (6H, m), 3.33 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 6.71 (1H, s), 7.37 (1H, dd, $J=2.7, 8.9$ Hz), 7.40–7.55 (4H, m), 7.59–7.64 (2H, m), 7.79 (1H, d, $J=2.7$ Hz), 8.65 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 305 ($\text{M}+\text{H}$).

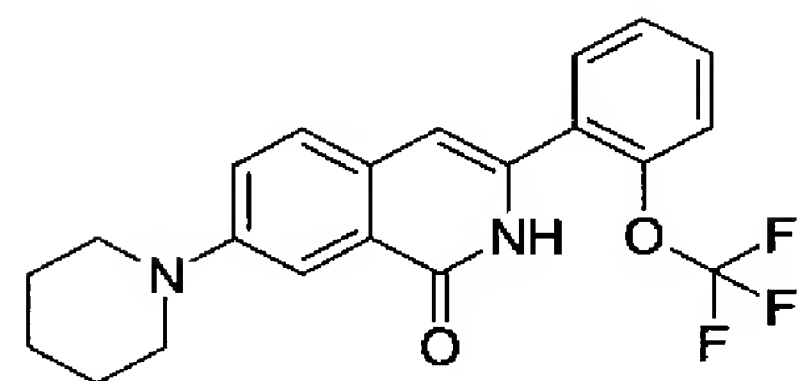
【実施例 1 2】

【0 1 1 9】

7-ピペリジン-1-イル-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0 1 2 0】

【化 2 3】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.62–1.66 (2H, m), 1.71–1.77 (4H, m), 3.33 (4H, t, $J=5.4$ Hz), 6.62 (1H, s), 7.36–7.58 (5H, m), 7.59 (1H, dd, $J=2.0, 7.2$ Hz), 7.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.73 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 389 ($\text{M}+\text{H}$).

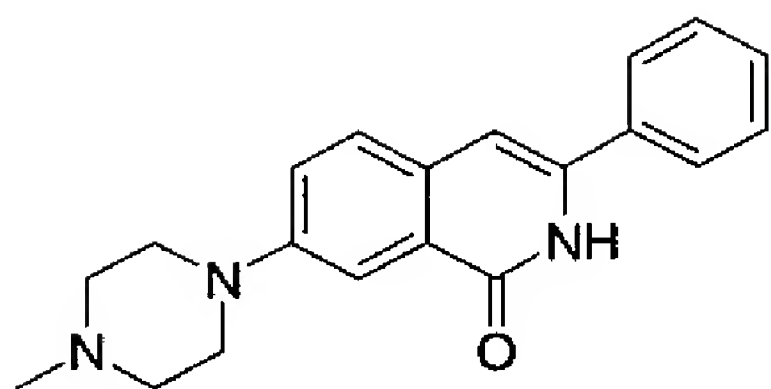
【実施例 1 3】

【0 1 2 1】

7-(4-メチルピペラジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【 0 1 2 2 】

【 化 2 4 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.38 (3H, s), 2.62 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 3.38 (4H, t, $J=4.8\text{ Hz}$), 6.73 (1H, s), 7.35–7.54 (5H, m), 7.62–7.65 (2H, m), 8.00 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.09 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 320 (M+H).

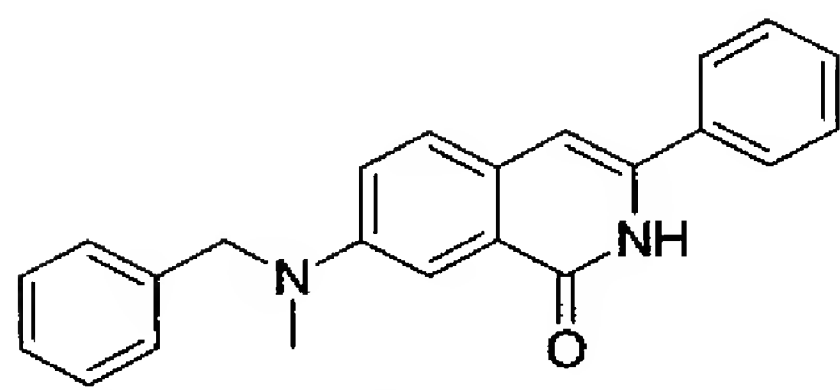
【実施例 1 4】

【 0 1 2 3 】

7-(ベンジル-メチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【 0 1 2 4 】

【 化 2 5 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.15 (3H, s), 4.67 (2H, s), 6.73 (1H, s), 7.10–7.55 (10H, m), 7.57–7.70 (3H, m), 9.19 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 341 (M+H).

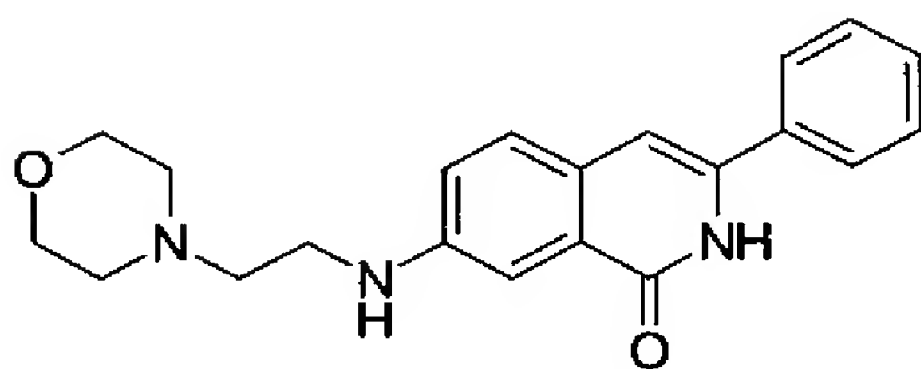
【実施例 1 5】

【 0 1 2 5 】

7-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【 0 1 2 6 】

【 化 2 6 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 2.69 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.31 (2H, m), 3.74 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 4.71 (1H, br s), 6.71 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.3, 8.6\text{ Hz}$), 7.38–7.51 (5H, m), 7.60–7.63 (2H, m), 8.94 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 350 (M+H).

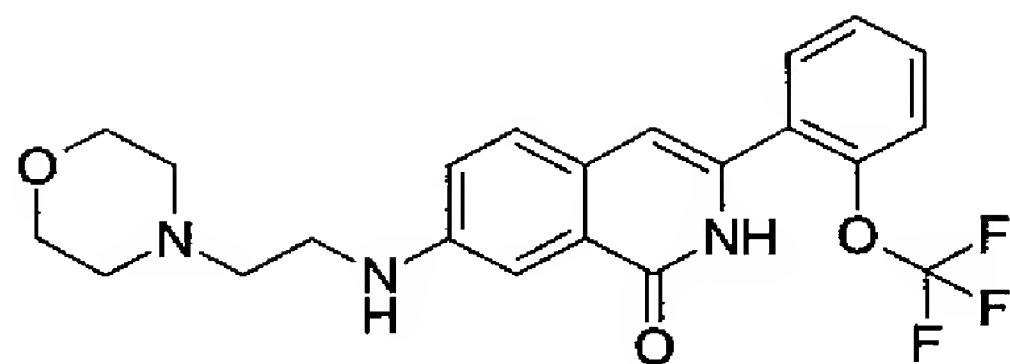
【実施例 1 6】

【 0 1 2 7 】

7-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0128】

【化27】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.50 (4H, brs), 2.69 (2H, t, $J=6.0\text{ Hz}$), 3.31 (2H, q, $J=4.2\text{ Hz}$), 3.74 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 4.73 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.8, 8.4\text{ Hz}$), 7.37–7.50 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J=1.8, 7.4\text{ Hz}$), 8.64 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 434 ($M+H$).

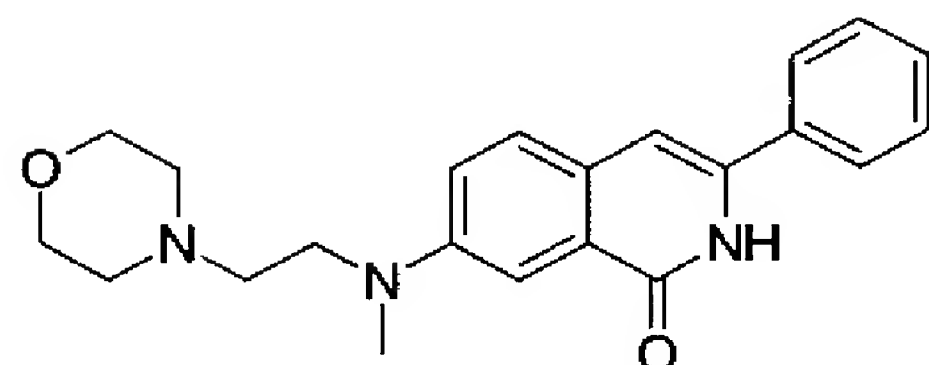
【実施例17】

【0129】

7-【メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ】-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0130】

【化28】



実施例15で得られた7-(2-モルホリン-4-イルエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 14.7 mg (0.0241 mmol) のメタノール溶液0.5 mLに酢酸0.05 mL、シアノトリヒドロほう酸ナトリウム13.2 mg (0.168 mmol)を加え室温で6時間攪拌した後、飽和重曹水を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸ナトリウムで乾燥後、減圧下濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=20:1)で精製することにより、7-【メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ】-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 12.8 mg (84%)を黄色固体として得た。

【0131】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J=7.3\text{ Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.73 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=2.8, 8.7\text{ Hz}$), 7.38–7.66 (7H, m), 9.10 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 364 ($M+H$).

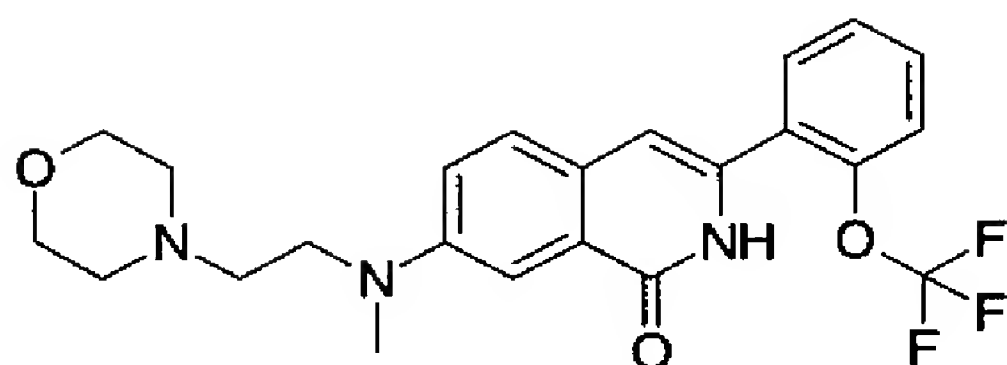
【実施例18】

【0132】

7-【メチル(2-モルホリン-4-イルエチル)アミノ】-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0133】

【化 2 9】



実施例 16 で得られた 7-[メチル (2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンを出発原料とし、実施例 17 と類似の反応により合成した。

【0134】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.52 (4H, t, $J=4.4\text{ Hz}$), 2.59 (2H, t, $J=7.2\text{ Hz}$), 3.10 (3H, s), 3.61 (2H, t, $J=7.0\text{ Hz}$), 3.72 (4H, t, $J=4.6\text{ Hz}$), 6.63 (1H, s), 7.18 (1H, dd, $J=2.8, 8.8\text{ Hz}$), 7.37-7.50 (4H, m), 7.57-7.60 (2H, m), 8.65 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 448 ($M+H$).

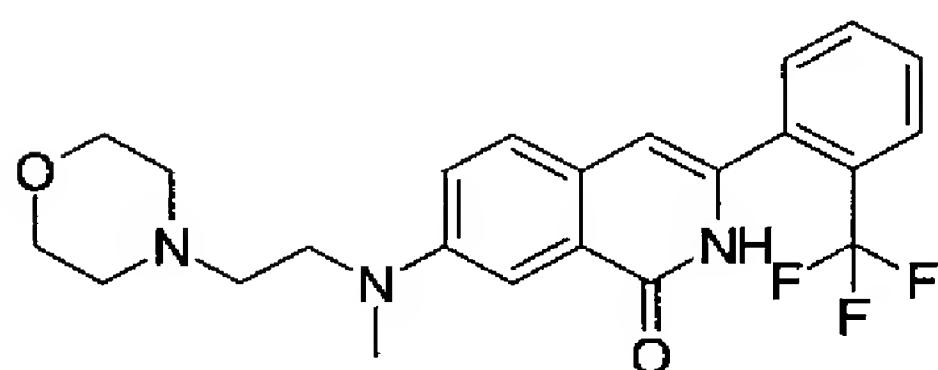
【実施例 19】

【0135】

7-[メチル (2-モルホリン-4-イルエチル) アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0136】

【化 30】



実施例 4 と類似の反応に続き、実施例 17 と類似の反応を行うことにより合成した。

【0137】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.51-2.61 (6H, m), 3.10 (3H, s), 3.59-3.64 (2H, m), 3.70-3.74 (4H, m), 6.44 (1H, s), 7.16-7.21 (1H, dd, $J=3.0, 8.9\text{ Hz}$), 7.44-7.47 (1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 7.52-7.67 (4H, m), 7.78-7.81 (1H, m), 8.32 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 432 ($M+H$).

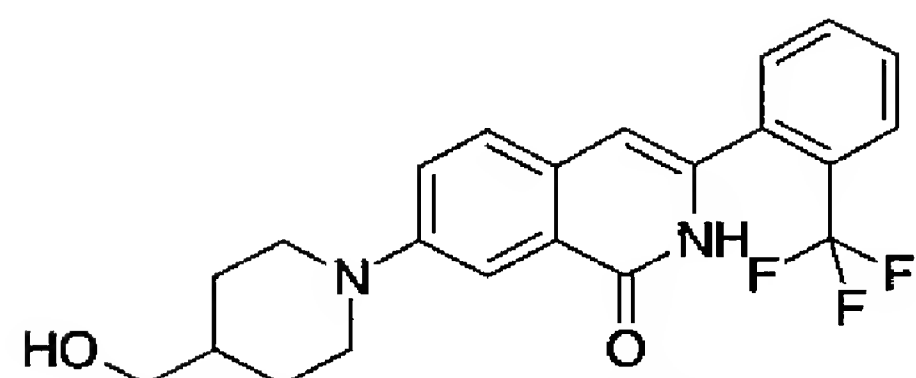
【実施例 20】

【0138】

7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0139】

【化 31】



実施例 1 工程 B で調製した 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

H-イソキノリン-1-オン 400 mg (1.24 mmol)、4-ピペリジンメタノール 427.2 mg (3.708 mmol)、2-ジシクロヘキシルホスフィノー2'-
(N,N-ジメチルアミノ)ビフェニル 29.2 mg (0.074 mmol)、トリ
ス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 28.3 mg (0.0309 mmol)の
混合物に1Mリチウムビス(トリメチルシリル)アミドTHF溶液8.65 mL (8.6
5 mmol)を加え、加熱還流下1昼夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、飽和塩化
アンモニウム水溶液を加え、塩化メチレンで抽出し、抽出液を飽和食塩水で洗浄後、無水
硫酸ナトリウムで乾燥した。抽出液を濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカ
ラムクロマトグラフィー(塩化メチレン:メタノール=25:1-20:1)で精製する
ことにより、7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフル
オロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 355.6 mg (71%)を茶
色固体として得た。

【0140】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.27 (2H, dq, J=3.5, 12.1 Hz), 1.49-1.67 (1H, m), 1.72-1.83 (2H, m), 2.76 (2H, dt, J=2.0, 12.2 Hz), 3.25-3.35 (2H, m), 3.78-3.89 (2H, m), 4.51 (1H, t, J=5.3 Hz), 6.37 (1H, s), 7.43-7.60 (4H, m), 7.61-7.80 (2H, m), 7.85 (1H, d, J=7.6 Hz), 11.38 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 403 (M+H)。

以下に示す化合物(実施例21-37)は実施例1、実施例2または実施例3で得られた
化合物を出発原料とし、実施例20と類似の方法により合成した。

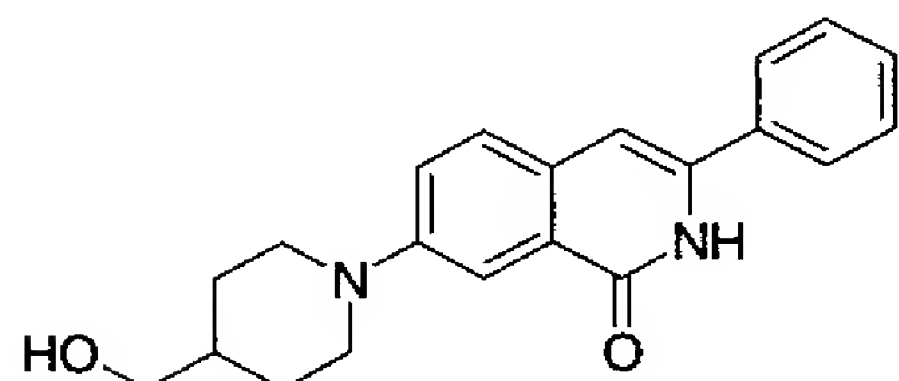
【実施例21】

【0141】

7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノ
リン-1-オン

【0142】

【化32】



¹H-NMR (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.43 (2H, dq, J=4.0, 12.2 Hz), 1.48-1.56 (1H, m), 1.63-1.81 (1H, m), 1.90 (2H, d, J=14.2 Hz), 2.86 (2H, dt, J=2.3, 12.2 Hz), 3.45-3.65 (2H, m), 3.86-3.96 (2H, m), 6.73 (1H, s), 7.38 (1H, dd, J=2.6, 8.9 Hz), 7.42-7.53 (4H, m), 7.63-7.69 (2H, m), 7.81 (1H, d, J=2.6 Hz), 9.08 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 335 (M+H)。

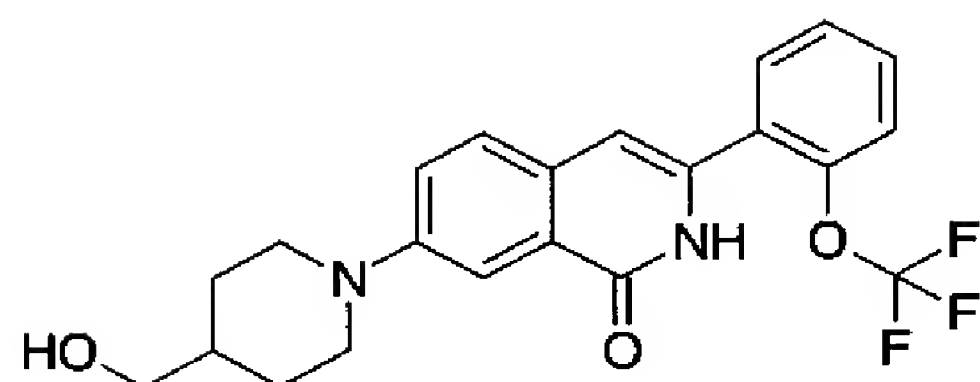
【実施例22】

【0143】

7-(4-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシ
フェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0144】

【化 3 3】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.25–1.48 (3H, m), 1.74 (1H, m), 1.89 (2H, d, $J=13.2$ Hz), 2.87 (2H, dt, $J=2.4, 12.2$ Hz), 3.57 (2H, t, $J=5.4$ Hz), 3.93 (2H, d, $J=12.7$ Hz), 6.33 (1H, s), 7.37–7.59 (6H, m), 7.82 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.60 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 419 (M+H).

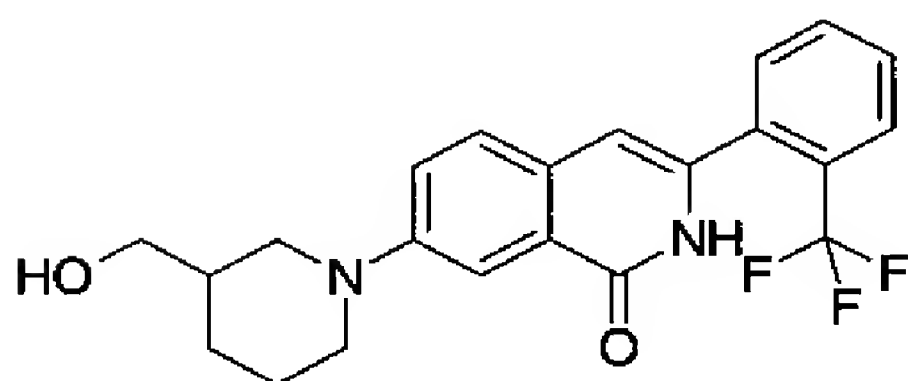
【実施例 2 3】

【0 1 4 5】

7-((3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-2H-isoxan-1-yl)-3-(2-(trifluoromethyl)phenyl)-2H-isoxan-1-yl

【0 1 4 6】

【化 3 4】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.16–1.33 (1H, m), 1.60–2.05 (5H, m), 2.73 (1H, dd, $J=9.9, 12.2$ Hz), 2.90 (1H, dt, $J=3.0, 11.7$ Hz), 3.55–3.81 (3H, m), 3.83–3.93 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.41 (1H, dd, $J=2.3, 8.6$ Hz), 7.43–7.70 (4H, m), 7.75–7.84 (2H, m), 8.58 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 403 (M+H).

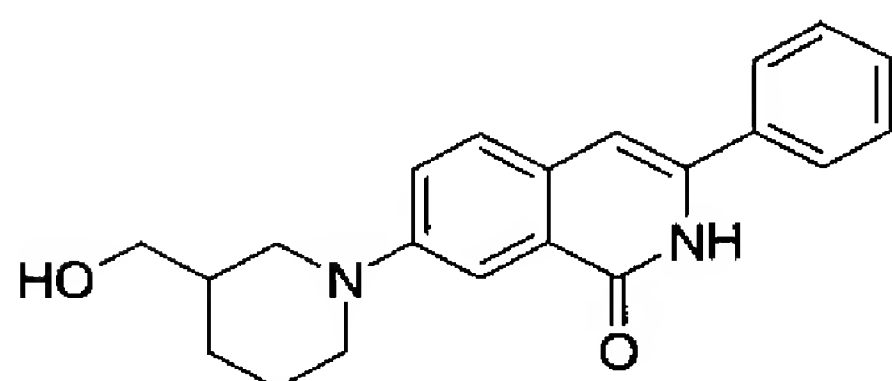
【実施例 2 4】

【0 1 4 7】

7-((3-(hydroxymethyl)piperidin-1-yl)-3-phenyl-2H-isoxan-1-yl)-3-phenyl-2H-isoxan-1-yl

【0 1 4 8】

【化 3 5】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.23–1.32 (1H, m), 1.64–2.07 (5H, m), 2.72 (1H, dd, $J=9.9, 12.2$ Hz), 2.89 (1H, dt, $J=3.0, 12.2$ Hz), 3.53–3.79 (3H, m), 3.90 (1H, dd, $J=3.5, 12.2$ Hz), 6.72 (1H, s), 7.35–7.52 (5H, m), 7.59–7.65 (2H, m), 7.82 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.23 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 335 (M+H)。

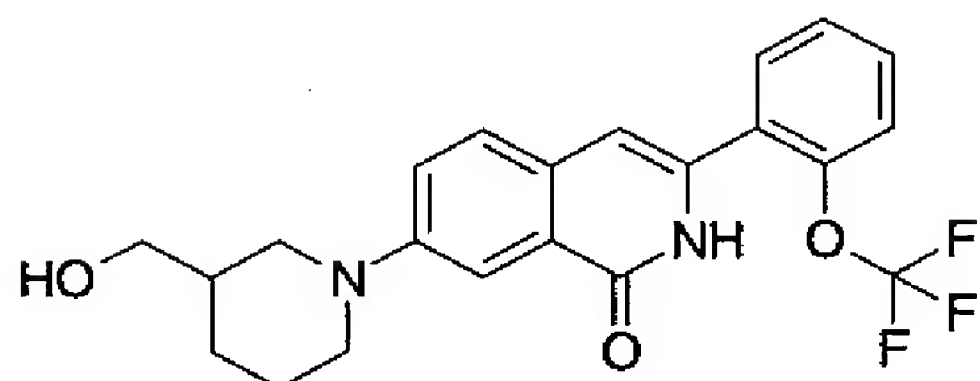
【実施例 25】

【0149】

7-(3-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0150】

【化36】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.20–1.28 (1H, m), 1.69–1.75 (1H, m), 1.82–1.88 (3H, m), 1.94–2.01 (1H, m), 2.73 (1H, dd, $J=10.4, 12.4$ Hz), 2.90 (1H, dt, $J=2.8, 11.2$ Hz), 3.58–3.70 (2H, m), 3.76 (1H, d, $J=12.8$ Hz), 3.90 (1H, dd, $J=4.0, 12.0$ Hz), 6.63 (1H, s), 7.37–7.50 (5H, m), 7.58 (1H, dd, $J=1.6, 7.6$ Hz), 7.82 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.82 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 419 (M+H)。

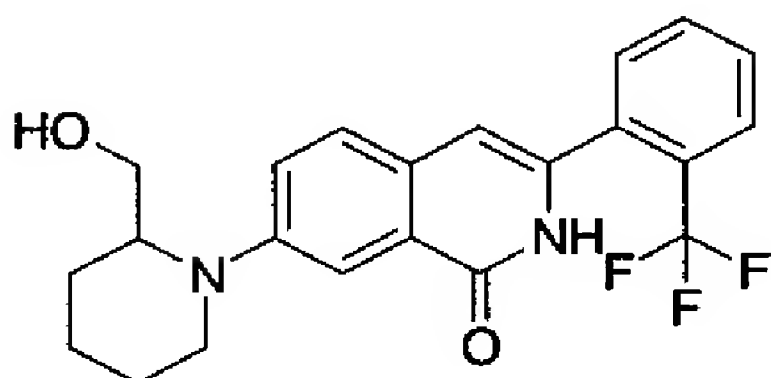
【実施例 26】

【0151】

7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0152】

【化37】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.64–1.80 (6H, m), 2.04–2.07 (1H, m), 3.12–3.20 (1H, m), 3.63–3.68 (2H, m), 3.86–3.93 (1H, m), 4.12–4.15 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.39–7.43 (1H, dd, $J=2.31, 8.91$ Hz), 7.45–7.48 (1H, d, $J=8.58$ Hz), 7.52–7.67 (3H, m), 7.78–7.81 (1H, m), 7.85–7.86 (1H, d, $J=2.31$ Hz), 8.54 (1H, brs)

EI (positive mode) m/z 402 (M+).

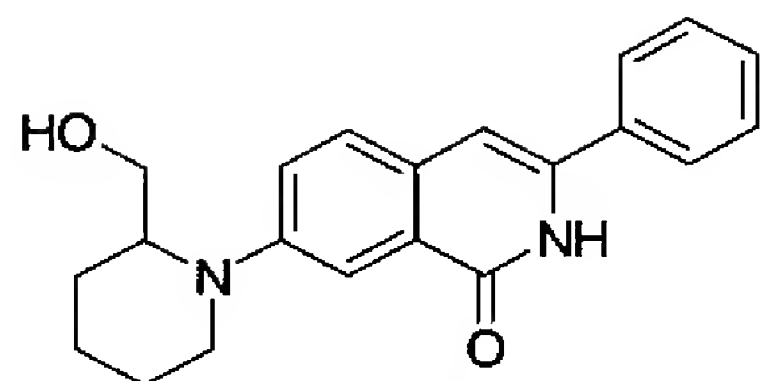
【実施例 27】

【0153】

7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0154】

【化 3 8】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.60–1.88 (6H, m), 2.35 (1H, br s), 3.10–3.22 (1H, m), 3.60–3.73 (2H, m), 3.89 (1H, dd, $J=6.9, 10.9\text{ Hz}$), 4.06–4.18 (1H, m), 6.71 (1H, s), 7.35–7.52 (5H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.85 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 9.33 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 335 ($M+H$).

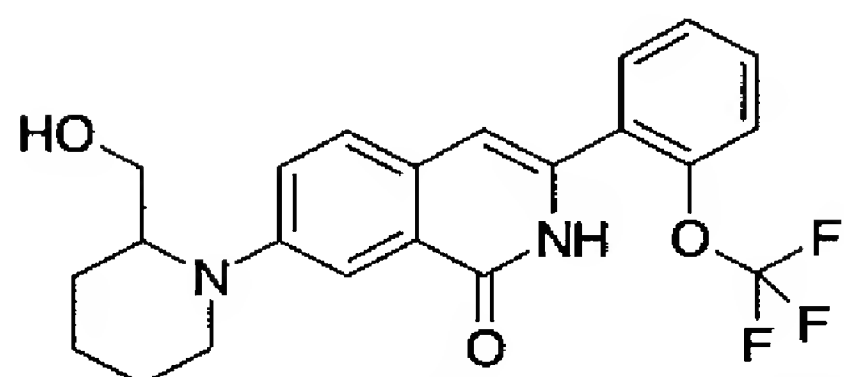
【実施例 28】

【0155】

7-(2-ヒドロキシメチルピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0156】

【化 3 9】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.61–1.80 (6H, m), 1.94–1.95 (1H, m), 3.12–3.20 (1H, m), 3.65–3.73 (2H, m), 3.87–3.93 (1H, m), 4.13–4.16 (1H, m), 6.62 (1H, s), 7.37–7.51 (5H, m), 7.57–7.60 (1H, m), 7.85–7.86 (1H, d, $J=2.31\text{ Hz}$), 8.71 (1H, br s)

EI (positive mode) m/z 418 ($M+$).

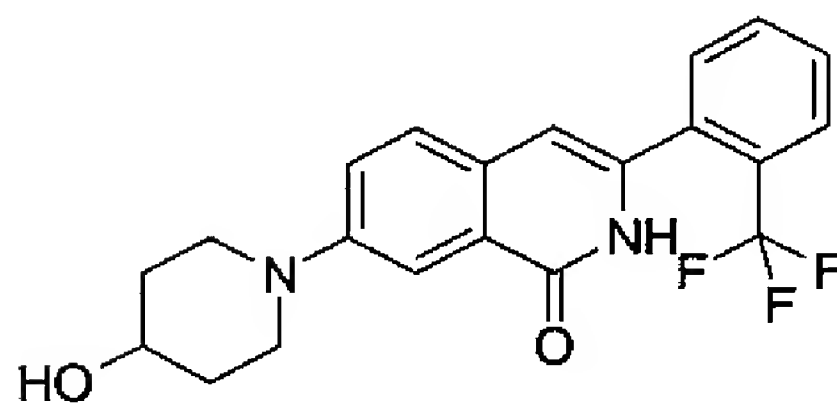
【実施例 29】

【0157】

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0158】

【化 4 0】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.63–1.80 (3H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 3.08 (2H, ddd, $J=3.0, 9.9, 12.9\text{ Hz}$), 3.67–3.80 (2H, m), 3.85–3.98 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.43–7.68 (4H, m), 7.77–7.83 (2H, m), 8.55 (1H, br s)

)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 389 (M+H)。

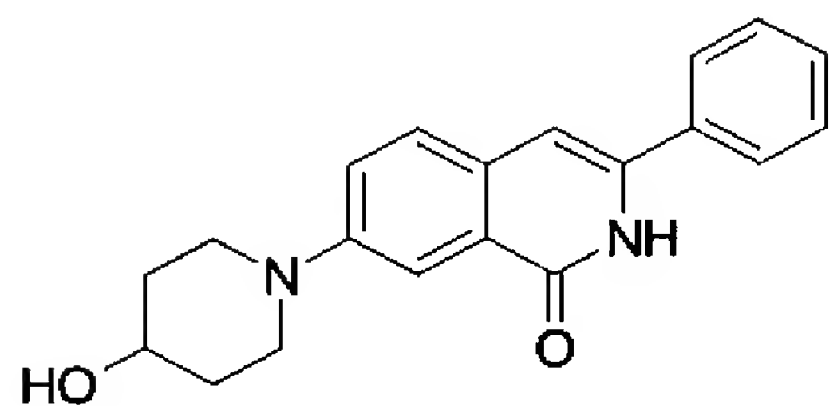
【実施例 30】

【0159】

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0160】

【化 4 1】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.58–1.80 (3H, m), 1.98–2.11 (2H, m), 3.03–3.15 (2H, m), 3.68–3.79 (2H, m), 3.85–3.98 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.43–7.53 (4H, m), 7.60–7.65 (2H, m), 7.81 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.83 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 321 (M+H)。

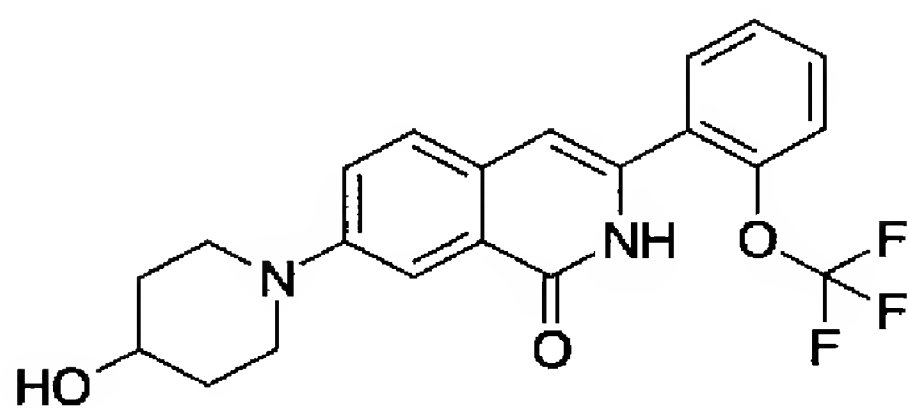
【実施例 31】

【0161】

7-(4-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0162】

【化 4 2】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.51 (1H, d, $J=4.4$ Hz), 1.72 (2H, m), 2.05 (2H, m), 3.10 (2H, m), 3.70 (2H, m), 3.80–3.90 (1H, m), 6.60 (1H, br s), 7.40–7.60 (6H, m), 7.80 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 8.60 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 405 (M+H)。

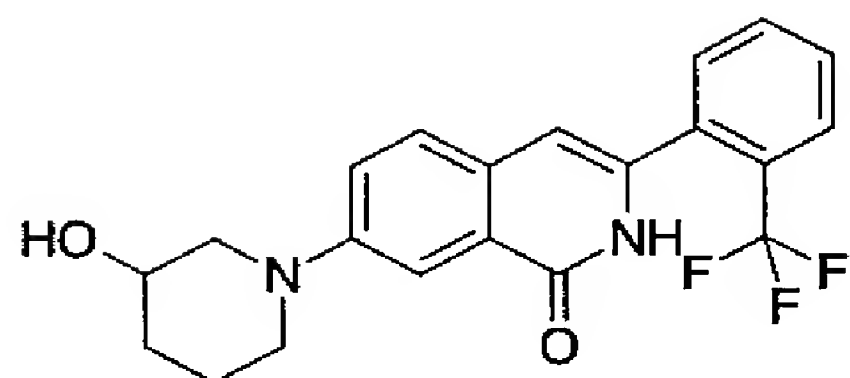
【実施例 32】

【0163】

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0164】

【化 4 3】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.60–1.80 (2H, m), 1.82–2.02 (2H, m), 2.13–2.21 (1H, m), 3.22 (1H, dd, $J=6.1, 12.7$ Hz), 3.18–3.37 (2H, m), 3.52 (1H, dd, $J=3.0, 12.2$ Hz), 3.92–4.03 (1H, m), 6.45 (1H, s), 7.39 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.42–7.70 (4H, m), 7.81 (1H, dd, $J=1.6, 9.2$ Hz), 7.84 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.48 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 389 (M+H).

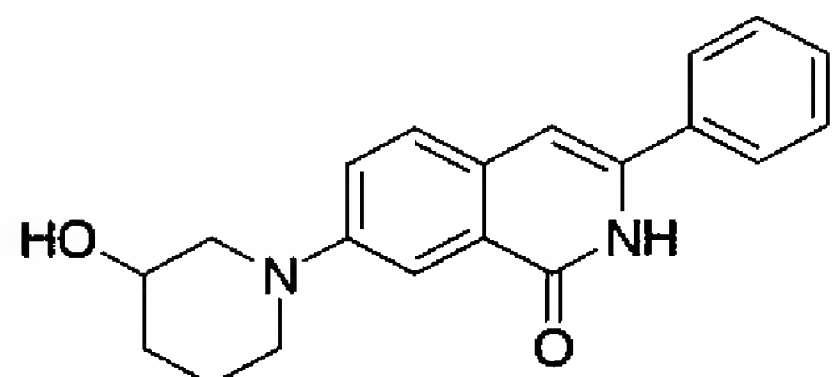
【実施例 3 3】

【0165】

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0166】

【化 4 4】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.50–1.80 (2H, m), 1.82–2.05 (2H, m), 2.09–2.18 (1H, m), 3.20 (1H, dd, $J=6.8, 12.0$ Hz), 3.18–3.35 (2H, m), 3.51 (1H, dd, $J=3.1, 12.0$ Hz), 3.92–4.02 (1H, m), 6.72 (1H, s), 7.38 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.41–7.53 (4H, m), 7.58–7.64 (2H, m), 7.83 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 8.85 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 321 (M+H).

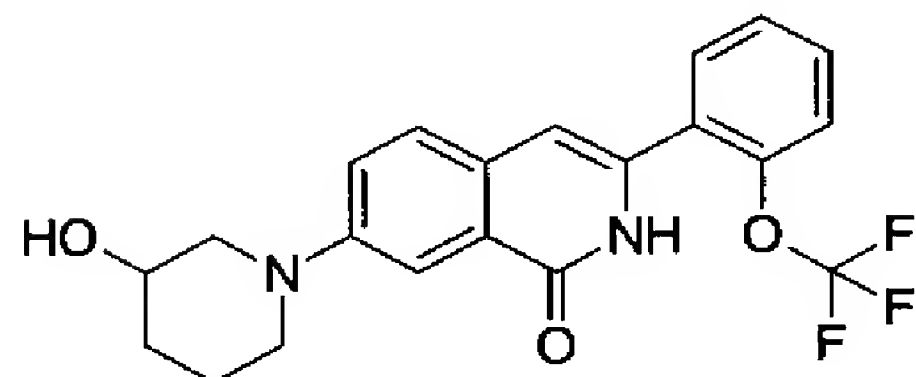
【実施例 3 4】

【0167】

7-(3-ヒドロキシピペリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0168】

【化 4 5】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.65–1.75 (2H, m), 1.76–1.94 (2H, m), 2.06 (1H, d, $J=7.3$ Hz), 3.18–3.34 (3H, m), 3.52 (1H, dd, $J=2.9, 12.2$ Hz),

3.98 (1H, m), 6.60 (1H, s), 7.30–7.60 (6H, m), 7.84 (1H, d, J=2.4 Hz), 8.60 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 405 (M+H)。

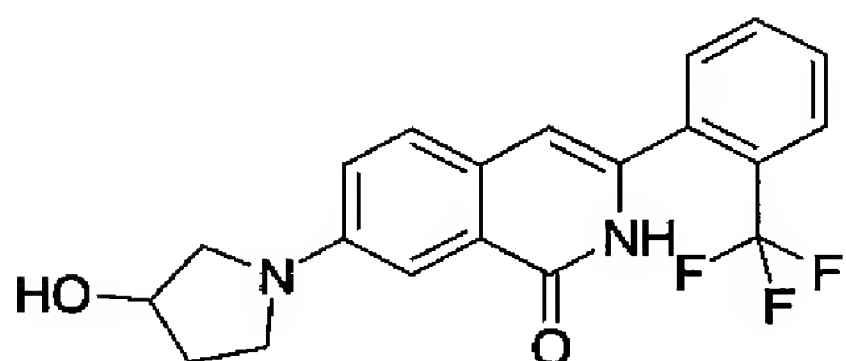
【実施例 35】

【0169】

7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0170】

【化 46】



¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.97–2.13 (2H, m), 3.16–3.20 (1H, m), 3.38–3.55 (3H, m), 4.4–4.5 (1H, m), 5.02–5.03 (1H, d, J=3.0 Hz), 6.35 (1H, s), 7.04–7.07 (1H, m), 7.1–7.2 (1H, m), 7.50–7.53 (1H, d, J=8.58 Hz), 7.58–7.61 (1H, d, J=7.26 Hz), 7.64–7.78 (2H, m), 7.83–7.86 (1H, d, J=7.92 Hz), 11.3 (1H, br s)

EI-MS m/z 374 (M+).

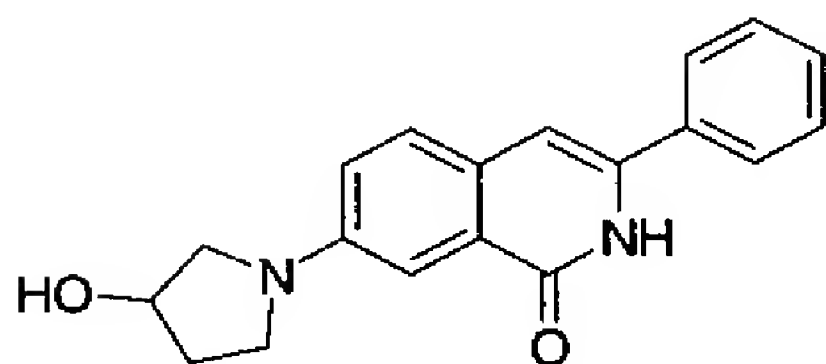
【実施例 36】

【0171】

7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0172】

【化 47】



¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 1.88–2.00 (1H, m), 2.00–2.18 (1H, m), 3.15–3.20 (1H, m), 3.30–3.50 (2H, m), 3.52 (1H, dd, J=4.8, 10.4 Hz), 4.40–4.50 (1H, m), 5.03 (1H, d, J=3.6 Hz), 6.84 (1H, s), 7.06 (1H, dd, J=2.6, 8.9 Hz), 7.15 (1H, d, J=2.6 Hz), 7.32–7.50 (3H, m), 7.57 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.72–7.80 (2H, m), 11.24 (1H, m)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 307 (M+H)。

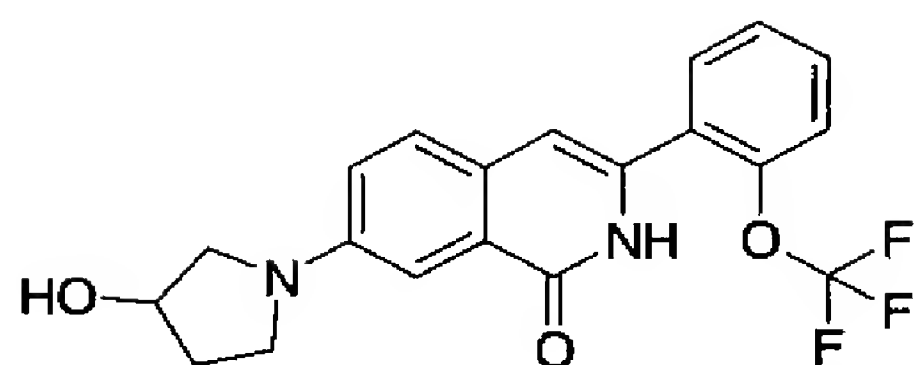
【実施例 37】

【0173】

7-(3-ヒドロキシピロリジン-1-イル)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0174】

【化 4 8】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 1.97 (1H, br s), 2.06–2.12 (1H, m), 3.18 (1H, d, $J=9.6$ Hz), 3.37–3.45 (2H, m), 3.50–3.54 (1H, m), 4.45 (1H, br s), 5.02 (1H, d, $J=3.2$ Hz), 6.54 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.4, 8.8$ Hz), 7.15 (1H, s), 7.46–7.65 (5H, m), 11.30 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 391 (M+H).

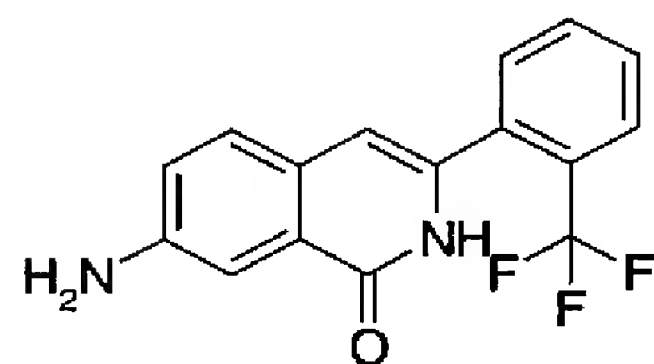
【実施例 38】

【0175】

7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0176】

【化 4 9】



実施例 1 工程 B で調製した 7-クロロ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2.50 g (7.72 mmol)、2-(ジシクロヘキシルホスフィノ)ピフェニル 64.9 mg (0.185 mmol)、トリス(ジベンジリデンアセトン)ジパラジウム 70.7 mg (0.0772 mmol) の混合物に 1 M リチウムビス(トリメチルシリル)アミド THF 溶液 21 mL (21 mmol) を加え、加熱還流下 1 昼夜攪拌した。反応溶液を室温まで放冷し、1 N 塩酸 63 mL を加え 5 分間攪拌した後、5 N 水酸化ナトリウム水溶液 8 mL で中和し塩化メチレンで抽出した。抽出液を飽和食塩水で洗浄し無水硫酸ナトリウムで乾燥した後濃縮することによって得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(酢酸エチル:ヘキサン=3:1–6:1)で精製することにより 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2.14 g (91%) を茶色固体として得た。

【0177】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.00 (2H, br s), 6.43 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=2.5, 8.3$ Hz), 7.40 (1H, d, $J=8.3$ Hz), 7.50–7.69 (4H, m), 7.76–7.83 (1H, m), 8.63 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 305 (M+H).

【0178】

以下に示す化合物(実施例 39, 実施例 40)は実施例 2 または実施例 3 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 38 と類似の方法により合成した。

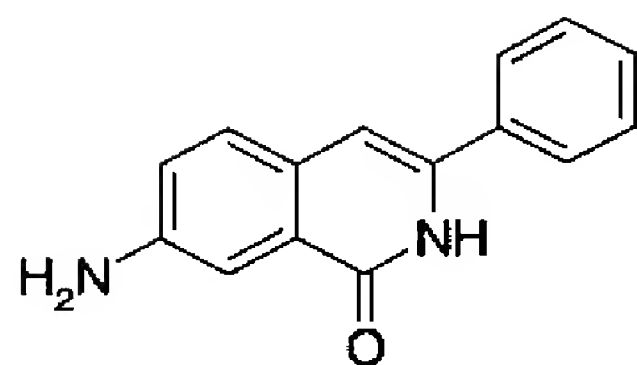
【実施例 39】

【0179】

7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0180】

【化50】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 5.57 (2H, br s), 6.75 (1H, s), 7.01 (1H, dd, $J=2.7, 8.1$ Hz), 7.28–7.49 (5H, m), 7.73 (2H, d, $J=8.9$ Hz), 11.10 (1H, br s)

EI (positive mode) m/z 236 (M^+).

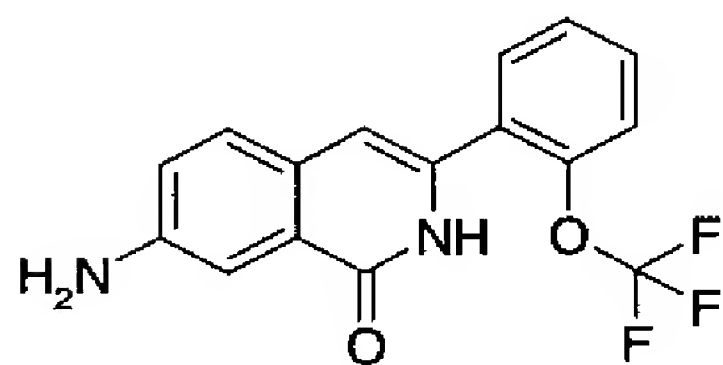
【実施例40】

【0181】

7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0182】

【化51】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 4.03 (2H, br s), 6.62 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=2.5, 8.4$ Hz), 7.35–7.52 (4H, m), 7.58 (1H, dd, $J=2.0, 7.3$ Hz), 7.66 (1H, d, $J=2.3$ Hz), 8.80 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 321 ($M+H$).

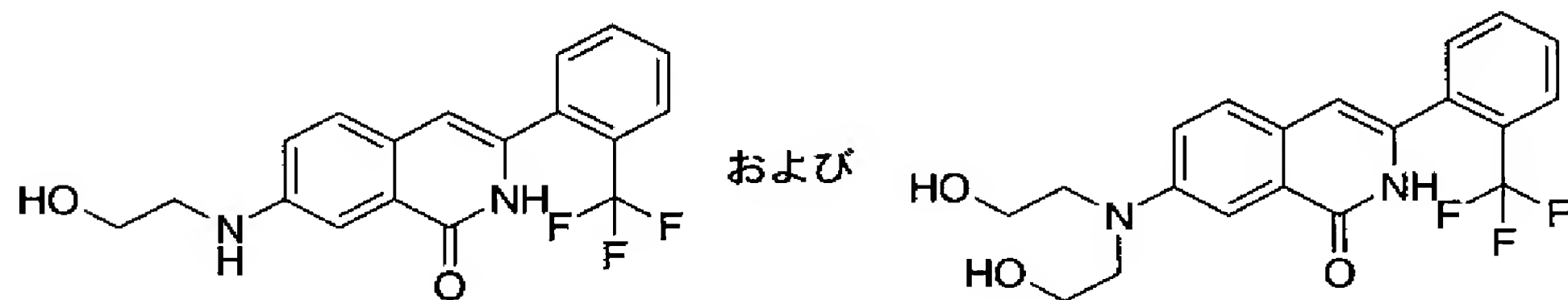
【実施例41】

【0183】

7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0184】

【化52】



実施例38で得られた7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 350 mg (1.15 mmol) をメタノール 11.5 mL に溶解し、酢酸 1.15 mL とグリコールアルデヒドダイマー 552.5 mg (4.60 mmol) を加えた。これに氷冷下にてシアノトリヒドロほう酸ナトリウム 722 mg (11.5 mmol) を加え室温に昇温して8時間攪拌した。反応溶液に飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え酢酸エチルで抽出し、抽出液を無水硫酸ナトリウムにて乾燥後濃縮した。得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー(塩化メチレン：メタノール=20：1–12：1)で精製することにより、7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)

)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 61.8 mg (15%) を黄色アモルファスとして得るとともに、7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 369.3 mg (82%) を黄色泡状物質として得た。

【0185】

7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.79 (1H, br s), 3.46 (2H, t, $J=5.6$ Hz), 3.86-3.95 (2H, m), 4.42 (1H, br s), 6.44 (1H, s), 7.07 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.41 (1H, d, $J=8.6$ Hz), 7.49-7.69 (4H, m), 7.78-7.82 (1H, m), 8.36 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 349 (M+H)。

【0186】

7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.59 (2H, br s), 3.71 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 3.94 (4H, t, $J=4.9$ Hz), 6.43 (1H, s), 7.19 (1H, dd, $J=3.0, 8.9$ Hz), 7.43 (1H, d, $J=8.9$ Hz), 7.49-7.68 (4H, m), 7.63 (1H, d, $J=7.6$ Hz), 8.56 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 393 (M+H)。

【0187】

以下に示す化合物(実施例42から実施例45)は実施例38、実施例39または実施例40で得られた化合物を出発原料とし、実施例41と類似の方法により合成した。

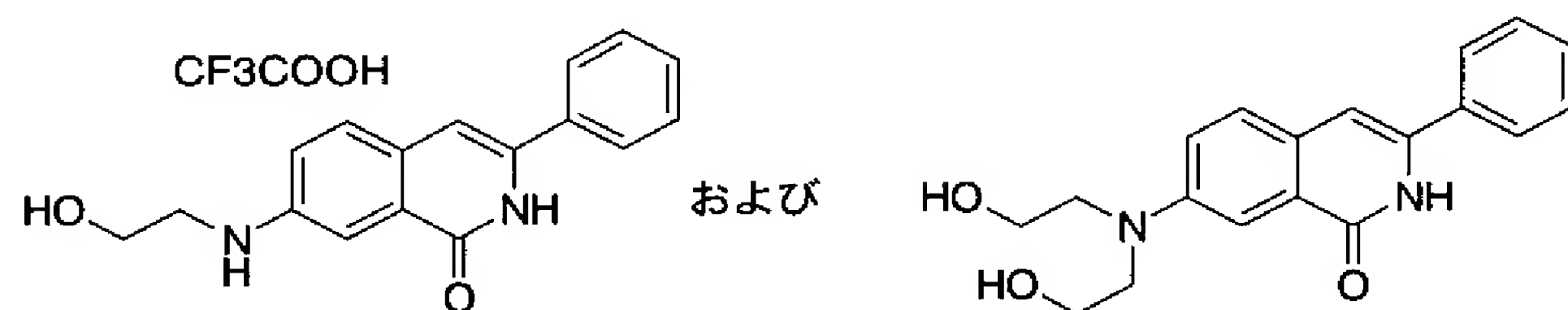
【実施例42】

【0188】

7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン
1-トリフルオロ酢酸塩および7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0189】

【化53】



7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン
1-トリフルオロ酢酸塩は、実施例41と同様の精製を行った後、さらに分取HPLC (ODS-80TS 55 x 300 mm、溶出液としてアセトニトリル：水系溶媒を使用) で精製することにより得た。

【0190】

7-(2-ヒドロキシエチル)アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン
1-トリフルオロ酢酸塩

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.21 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.59 (1H, t, $J=5.0$ Hz), 3.61 (2H, t, $J=5.9$ Hz), 3.85 (2H, br s), 6.79 (1H, s), 7.12 (1H, dd, $J=2.4, 8.4$ Hz), 7.22-7.24 (1H, m), 7.35-7.56 (4H, m), 7.72-7.76 (2H, m), 11.20 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 281 (M+H-TFA)

。

【0191】

7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.45-3.63 (8H, m), 4.84 (2H, m), 6.81 (1H, s), 7.18-7.25 (1H, m), 7.33-7.57 (5H, m), 7.70-7.79 (2H, m), 11.22 (1H, brs)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 325 (M+H)。

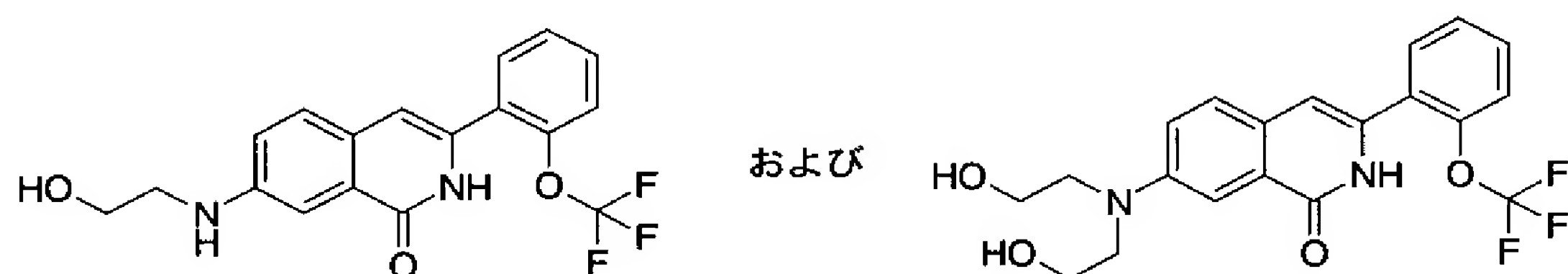
【実施例43】

【0192】

7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オンおよび7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0193】

【化54】



7-(2-ヒドロキシエチルアミノ)-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 1.70 (1H, brs), 3.46 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 3.88-3.95 (2H, m), 4.40 (1H, brs), 6.62 (1H, s), 7.06 (1H, dd, $J=2.6, 8.6$ Hz), 7.35-7.60 (4H, m), 7.54 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.58 (1H, dd, $J=1.7, 7.3$ Hz), 8.59 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 365 (M+H)。

【0194】

7-[ビス(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 3.50-3.65 (8H, m), 4.84 (2H, t, $J=5.1$ Hz), 6.53 (1H, s), 7.23 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.37 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 7.43-7.64 (5H, m), 11.28 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 409 (M+H)。

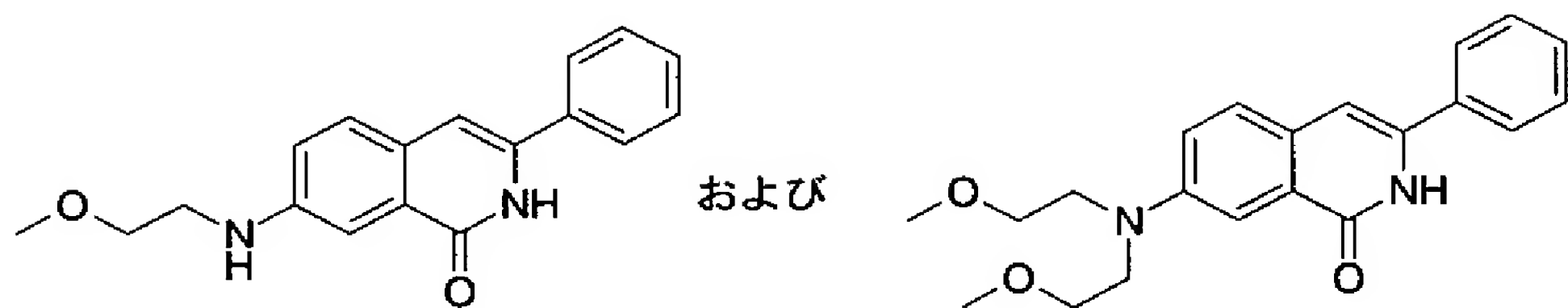
【実施例44】

【0195】

7-(2-メトキシエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンおよび7-[ビス(2-メトキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0196】

【化55】



7-(2-メトキシエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.4-3.5 (5.5 H, m), 3.65-3.69 (2 H, t, $J=4.95$ Hz), 4.39 (0.5 H, br s), 6.71 (1 H, s), 7.02-7.06 (1 H, m), 7.32-7.51 (5.5 H, m), 7.59-7.62 (2 H, m), 8.86 (0.5 H, br s)

ESI-MS m/z 294 (M^+).

【0197】

7-[ビス-(2-メトキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 3.37 (6 H, s), 3.43-3.73 (8 H, m), 6.71 (1 H, s), 7.20-7.24 (1 H, dd, $J=2.64, 8.91$ Hz), 7.38-7.52 (4 H, m), 7.56-7.57 (1 H, d, $J=2.64$ Hz), 7.60-7.63 (2 H, m), 8.83 (1 H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 353 ($M+H$).

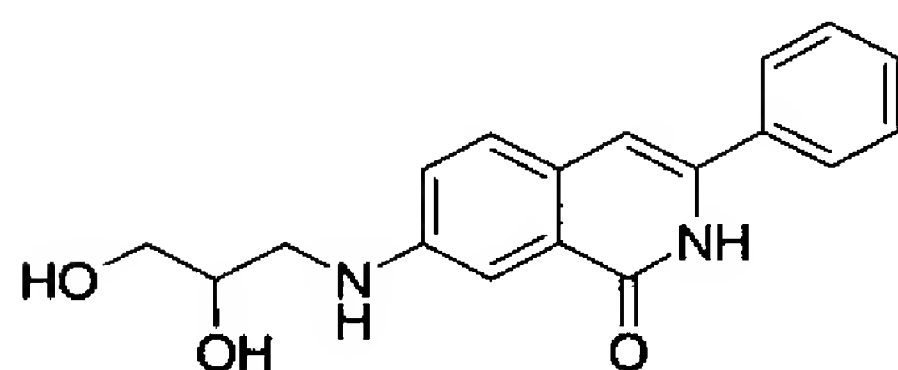
【実施例45】

【0198】

7-(2,3-ジヒドロキシプロピルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0199】

【化56】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.17-3.24 (1 H, dd, $J=6.93, 13.2$ Hz), 3.37-3.44 (1 H, dd, $J=4.95, 13.2$ Hz), 3.56-3.69 (2 H, m), 3.87-3.93 (1 H, m), 6.84 (1 H, s), 7.15-7.20 (1 H, dd, $J=2.31, 8.58$ Hz), 7.38-7.52 (5 H, m), 7.67-7.70 (2 H, m)

FAB-MS m/z 311 ($M+H$).

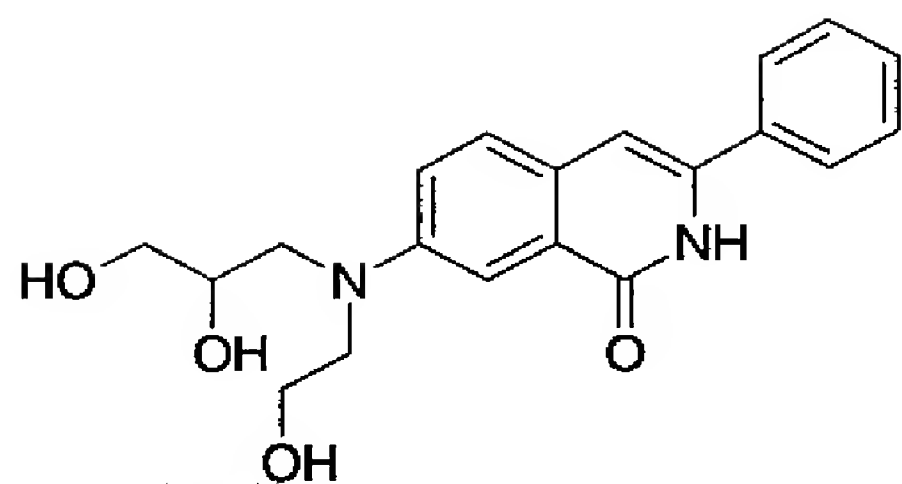
【実施例46】

【0200】

7-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0201】

【化 5 7】



実施例 4 2 で得た 7-((2-ヒドロキシエチル)アミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1 トリフルオロ酢酸塩を原料として用い、実施例 4 1 と類似の方法を用いることにより、7-[(2、3-ジヒドロキシプロピル)(2-ヒドロキシエチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを得た。

【0 2 0 2】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CD_3OD) δ (ppm): 3.39–3.47 (1H, dd, $J=7.92, 15.2\text{ Hz}$), 3.56–3.69 (3H, m), 3.71–3.88 (4H, m), 3.98–4.07 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.35–7.52 (5H, m), 7.57–7.60 (1H, d, $J=8.91\text{ Hz}$), 7.66–7.70 (2H, m)

FAB-MS m/z 355 ($M+H$)。

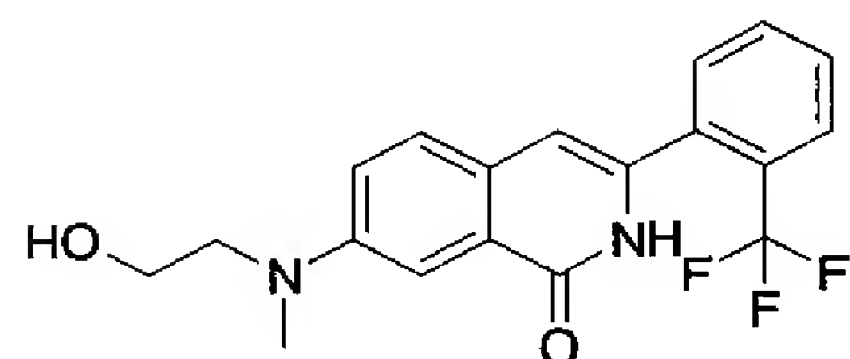
【実施例 4 7】

【0 2 0 3】

7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0 2 0 4】

【化 5 8】



実施例 3 8 で得られた 7-アミノ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 473 mg (1.55 mmol) のメタノール溶液 10 mL に、グリコールアルデヒドダイマー 120 mg (1.0 mmol) と酢酸 2 mL を加え、さらにシアノトリヒドロほう酸ナトリウム 754 mg (12.0 mmol) を加えて室温にて 3 時間攪拌した。TLC にて原料の消失を確認した後、37%ホルマリン水溶液 0.82 mL (10 mmol) を加え、さらに 2.5 時間攪拌した。反応溶液を濃縮し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液と塩化メチレンを加えた。有機層を分離し、無水硫酸ナトリウムで乾燥後減圧下溶媒を留去し得られた残渣をシリカゲルカラムクロマトグラフィー（ヘキサン：酢酸エチル：メタノール=15：30：1）で精製することにより、7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 344 mg (61%) を黄色固体として得た。

【0 2 0 5】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 2.12 (1H, br s), 3.12 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 3.88 (2H, t, $J=5.8\text{ Hz}$), 6.44 (1H, s), 7.24–7.26 (1H, m), 7.46 (1H, d, $J=8.8\text{ Hz}$), 7.52–7.65 (4H, m), 7.79 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 8.55 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 363 ($M+H$)。

【0 2 0 6】

以下に示す化合物（実施例 48 から実施例 52）は実施例 38、実施例 39 または実施例 40 で得られた化合物を出発原料とし、実施例 47 と類似の方法により合成した。

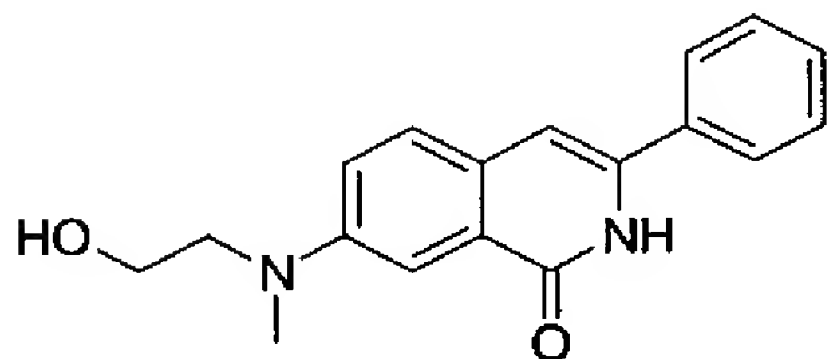
【実施例 48】

【0207】

7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0208】

【化59】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.04 (3H, s), 3.51–3.61 (4H, m), 4.77 (1H, br s), 6.83 (1H, s), 7.24–7.28 (1H, dd, $J=1.98, 8.91$ Hz), 7.33–7.34 (1H, d, $J=1.98$ Hz), 7.38–7.48 (3H, m), 7.54–7.57 (1H, d, $J=8.91$ Hz), 7.74–7.77 (2H, d, $J=8.25$ Hz), 11.2 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 295 (M+H).

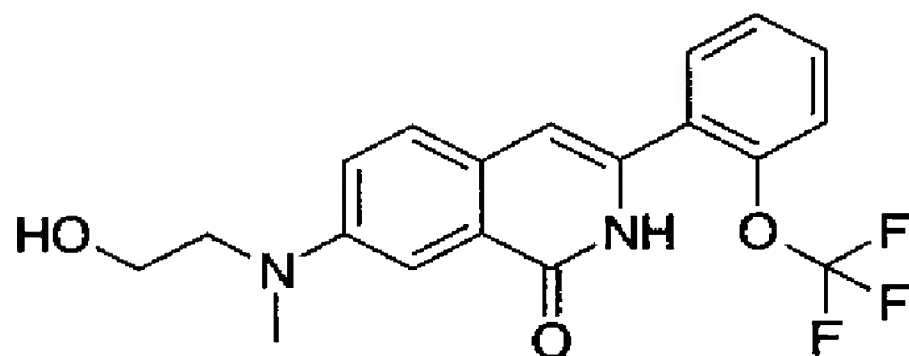
【実施例 49】

【0209】

7-[(2-ヒドロキシエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン

【0210】

【化60】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.29 (1H, br s), 3.12 (3H, s), 3.63 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 3.89 (2H, t, $J=5.8$ Hz), 6.64 (1H, s), 7.24 (1H, dd, $J=2.6, 8.9$ Hz), 7.33–7.52 (4H, m), 7.59 (1H, dd, $J=1.8, 7.1$ Hz), 7.64 (1H, d, $J=2.6$ Hz), 9.00 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 379 (M+H).

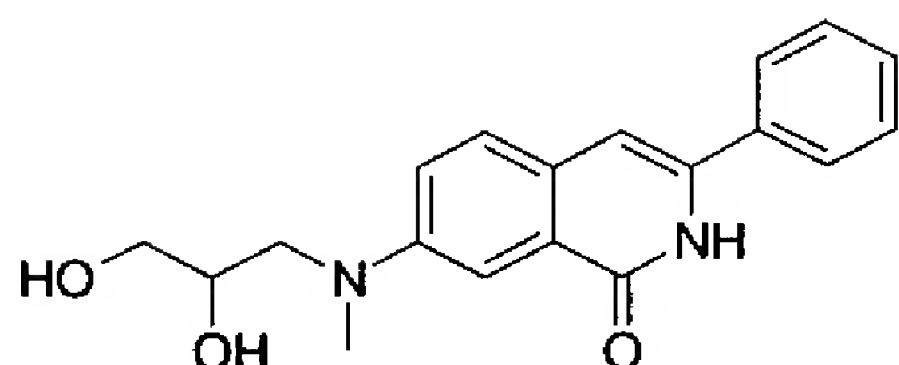
【実施例 50】

【0211】

7-[(2,3-ジヒドロキシプロピル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0212】

【化 6 1】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 3.14 (3H, s), 3.39–3.44 (1H, dd, $J=7.32, 15.1\text{ Hz}$), 3.55–3.69 (3H, m), 3.93–3.99 (1H, m), 6.85 (1H, s), 7.34–7.42 (2H, m), 7.45–7.49 (3H, m), 7.57–7.59 (1H, d, $J=9.28\text{ Hz}$), 7.66–7.69 (2H, m)

FAB-MS m/z 325 ($M+H$).

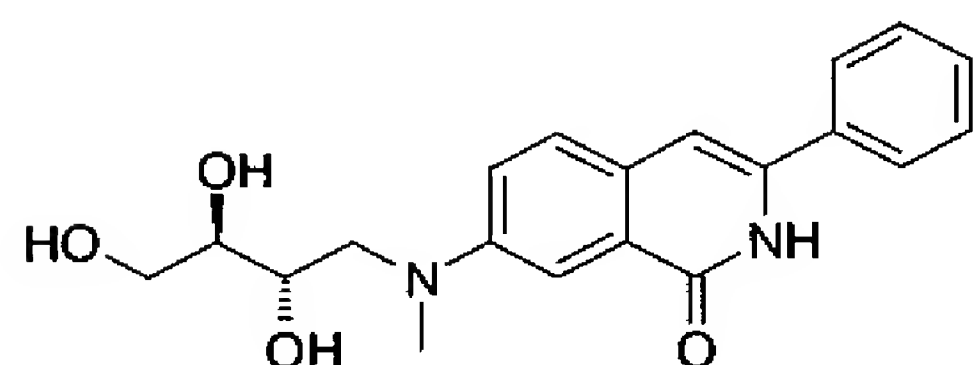
【実施例 5 1】

【0 2 1 3】

7-[メチル((2S,3R)-2,3,4-トリヒドロキシブチル)アミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0 2 1 4】

【化 6 2】



$^1\text{H-NMR}$ (400 MHz, CD_3OD) δ (ppm) : 3.17 (3H, s), 3.36–3.41 (1H, m), 3.54–3.58 (1H, m), 3.63–3.68 (1H, m), 3.78–3.82 (1H, m), 3.87–3.96 (2H, m), 6.86 (1H, s), 7.38–7.42 (2H, m), 7.46–7.50 (3H, m), 7.56–7.59 (1H, d, $J=8.79\text{ Hz}$), 7.68–7.70 (2H, m)

FAB-MS m/z 355 ($M+H$).

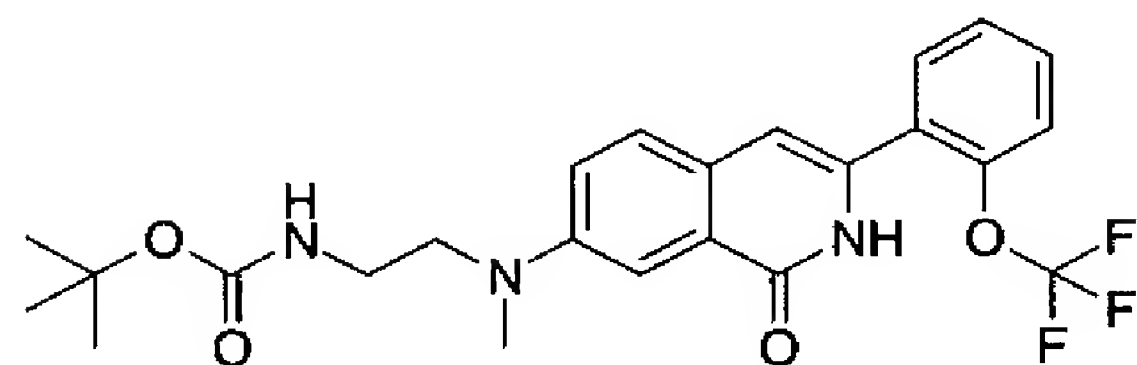
【実施例 5 2】

【0 2 1 5】

(2-{メチル[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}エチル)カルバミン酸t-ブチル

【0 2 1 6】

【化 6 3】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 1.45 (9H, s), 3.11 (3H, s), 3.23–3.41 (4H, m), 4.72 (1H, br s), 6.63 (1H, s), 7.18–7.25 (1H, m), 7.34–7.50 (4H, m), 7.55–7.62 (2H, m), 8.64 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 478 ($M+H$).

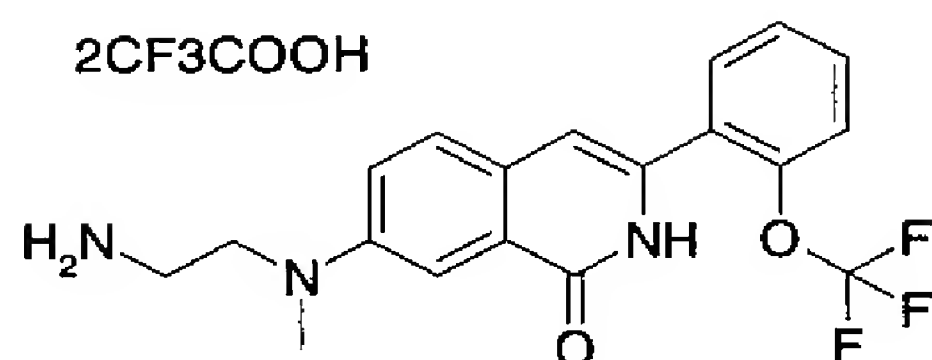
【実施例 5 3】

【0217】

7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩

【0218】

【化64】



実施例52で得られた(2-{メチル-[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]アミノ}エチル)カルバミン酸 t-ブチル 455.4 mg (0.954 mmol)の塩化メチレン溶液4 mLにトリフルオロ酢酸2 mLを加え、室温にて2.5時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣を分取HPLC(ODS-80TS 55 x 300 mm、溶出液としてアセトニトリル：水系溶媒を使用)で精製することにより、7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-(2-トリフルオロメトキシフェニル)-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩299.4 mg (52%)を濃緑色粘調性油状物質として得た。

【0219】

¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.95-3.10 (6H, m), 3.65 (2H, t, J=6.9 Hz), 6.57 (1H, s), 7.32 (1H, dd, J=3.0, 8.9 Hz), 7.40-7.68 (6H, m), 7.84 (3H, br s), 11.37 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 378 (M+H-2TFA)。

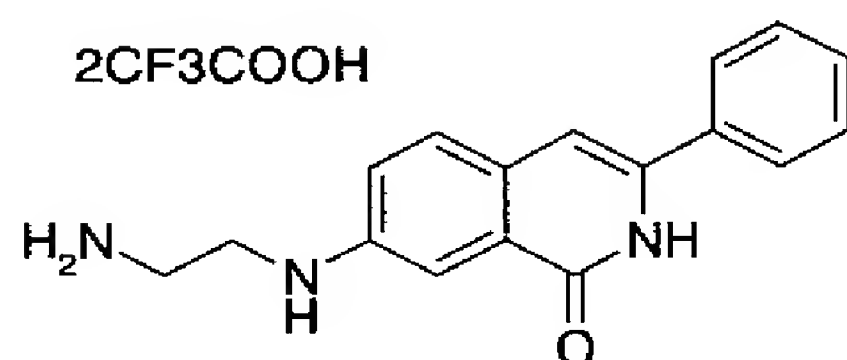
【実施例54】

【0220】

7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩

【0221】

【化65】



実施例39で得られた7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 100 mg (0.423 mmol)のメタノール溶液5 mLに酢酸0.5 mLとN-(2-オキソエチル)カルバミン酸 t-ブチル 337 mg (2.12 mmol)を加え、氷冷下にてシアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 140 mg (2.12 mmol)を加え室温にて1時間攪拌した。シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 140 mg (2.12 mmol)をさらに加え一昼夜攪拌した後、メタノールを留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加え、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥して、減圧下溶媒留去することにより、約500 mgの残渣を得た。この残渣を塩化メチレン1 mL-メタノール1 mLの混合溶媒に溶解し、氷冷下にてトリフルオロ酢酸7 mLを加え、1時間攪拌した。反応液を濃縮し得られた残渣をメタノールに溶解し、分取HPLC(ODS-80TS 55 x 300 mm、溶出液として水：アセトニトリル=45：25-0.05%トリフルオロ酢酸溶液を使用)で精製することにより、7-(2-アミノエチルア

ミノ) - 3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩 73 mg (34%) を淡黄色固体として得た。

【0222】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 3.02 (2H, t, $J=6.2$ Hz), 3.22-3.43 (6H, m), 6.23 (1H, t, $J=5.5$ Hz), 6.81 (1H, s), 7.10 (1H, dd, $J=2.3, 8.8$ Hz), 7.26-7.29 (1H, m), 7.36-7.54 (4H, m), 7.70-7.85 (3H, m)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 280 ($M+H-2\text{TF A}$)。

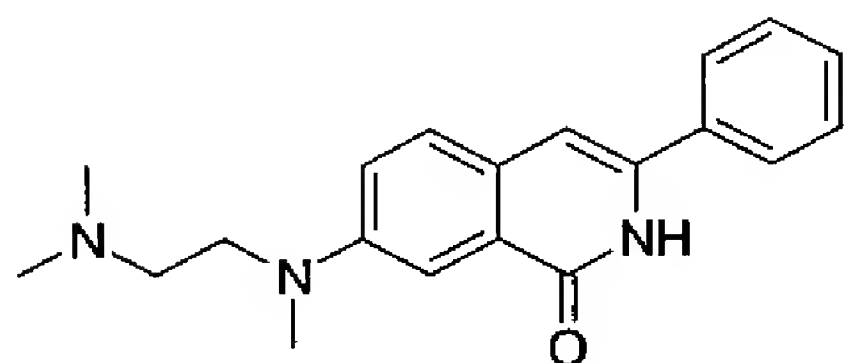
【実施例55】

【0223】

7-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0224】

【化66】



実施例54で得られた7-(2-アミノエチルアミノ)-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 2トリフルオロ酢酸塩 30 mg (0.059 mmol) のメタノール溶液 5 mL にジイソプロピルエチルアミン 0.021 mL (0.12 mmol)、酢酸 0.5 mL、37%ホルマリン水溶液 1 mL、シアノトリヒドロホウ酸ナトリウム 20 mg (2.96 mmol) を加え室温にて1昼夜攪拌した。溶媒を留去し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液を加えた後、酢酸エチルで抽出した。抽出液を無水硫酸マグネシウムで乾燥し減圧下濃縮することによって得られた残渣を分取HPLC (ODS-80TS 55 x 300 mm、溶出液として水:アセトニトリル=45:25-0.05%トリフルオロ酢酸溶液を使用) で精製した。得られた化合物はいったん酢酸エチルに溶解し、飽和炭酸水素ナトリウム水溶液で洗浄した後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し濃縮することにより、7-[(2-ジメチルアミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 11 mg (58%) を固体として得た。

【0225】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl₃) δ (ppm): 2.24 (6H, s), 2.46 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 3.02 (3H, s), 3.51 (2H, t, $J=7.3$ Hz), 6.65 (1H, s), 7.11 (1H, dd, $J=2.6, 8.5$ Hz), 7.29-7.44 (4H, m), 7.50 (1H, d, $J=2.4$ Hz), 7.56-7.60 (2H, m), 9.34 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 322 ($M+H$)。

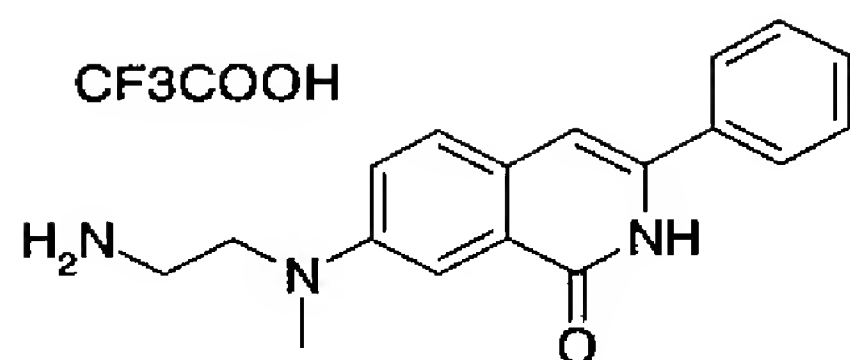
【実施例56】

【0226】

7-[(2-アミノエチル)メチルアミノ]-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 1トリフルオロ酢酸塩

【0227】

【化 6 7】



実施例 3 9 で得られた 7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを原料として用い、実施例 5 2、続く実施例 5 3 と類似の方法により合成した。

【0 2 2 8】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 2.97–3.10 (5 H, m), 3.64 (2 H, t, $J=6.8$ Hz), 6.86 (1 H, s), 7.32 (1 H, dd, $J=2.7, 8.9$ Hz), 7.35–7.53 (4 H, m), 7.62 (1 H, d, $J=8.9$ Hz), 7.74–7.77 (2 H, m), 11.32 (1 H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 294 ($M+H-TFA$)。

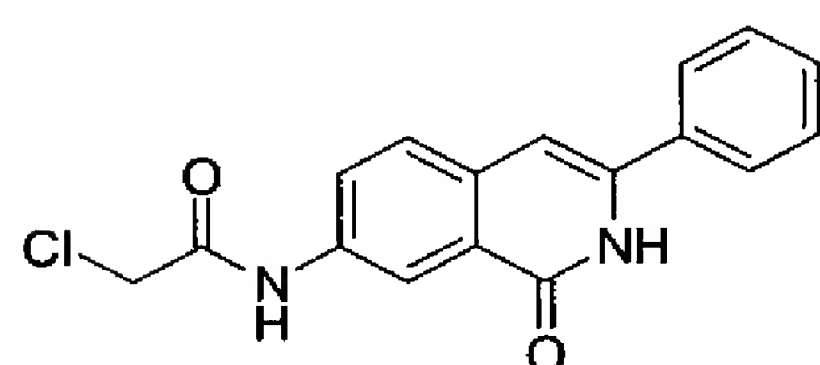
【実施例 5 7】

【0 2 2 9】

2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

【0 2 3 0】

【化 6 8】



実施例 3 9 で得られた 7-アミノ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン 200 mg (0.85 mmol) にトリエチルアミン 0.236 mL (1.69 mmol)、クロロアセチルクロリド 0.101 mL (1.27 mmol) をこの順に加え室温下 2 時間攪拌した。反応液に 1 N 塩酸 30 mL を加え塩化メチレン (30 mL x 2) で抽出し、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をろ取し、適量のエーテルで洗浄することにより、2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 229 mg (86%) を薄褐色固体として得た。

【0 2 3 1】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, DMSO- d_6) δ (ppm): 4.31 (2 H, s), 6.90 (1 H, s), 7.38–7.52 (3 H, m), 7.70 (1 H, d, $J=8.6$ Hz), 7.78 (2 H, m), 7.87 (1 H, d, $J=2.4, 8.6$ Hz), 8.55 (1 H, d, $J=2.4$ Hz), 10.61 (1 H, s), 11.49 (1 H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 313 ($M+H$)。

【0 2 3 2】

以下に示す化合物 (実施例 5 8 から実施例 6 3) は原料として実施例 3 8 または実施例 3 9 で得られた化合物を原料とし、実施例 5 7 と類似の方法により合成した。

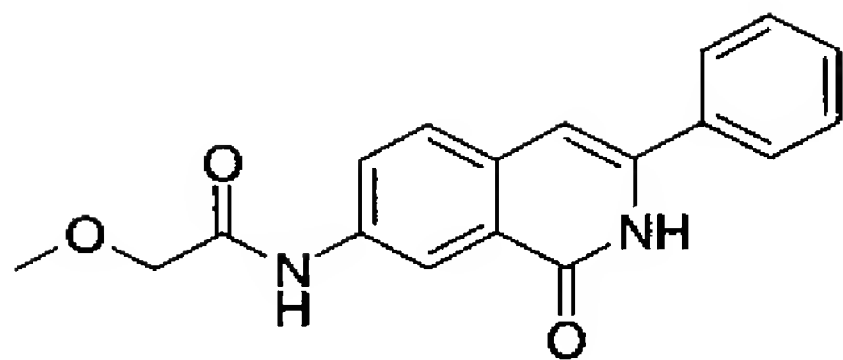
【実施例 5 8】

【0 2 3 3】

2-メトキシ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

【 0 2 3 4 】

【 化 6 9 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 3.41 (3H, s), 4.06 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.38–7.55 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J=8.6\text{ Hz}$), 7.74–7.81 (2H, m), 7.90–7.98 (1H, m), 8.63 (1H, s), 10.08 (1H, s), 11.47 (1H, s)

EI (positive mode) m/z 308 (M^+).

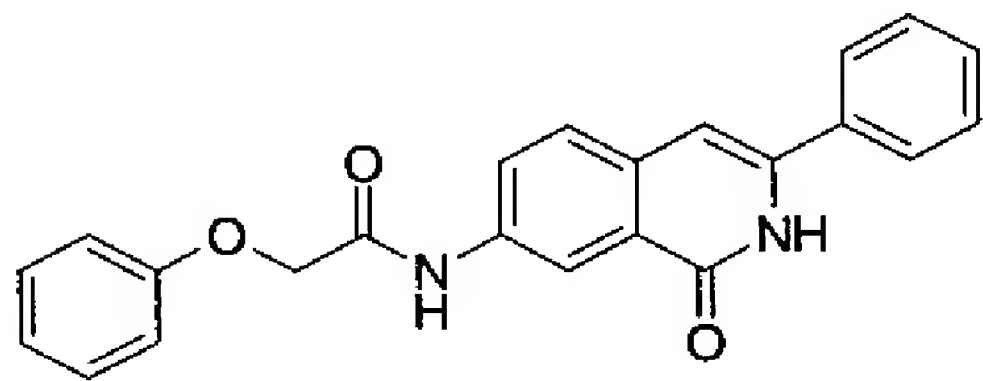
【実施例 59】

【 0 2 3 5 】

N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)-2-フェノキシアセトアミド

【 0 2 3 6 】

【 化 7 0 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 4.76 (2H, s), 6.90 (1H, s), 6.92–7.09 (3H, m), 7.28–7.40 (2H, m), 7.41–7.53 (3H, m), 7.64–7.73 (1H, m), 7.74–7.82 (2H, m), 7.90–8.00 (1H, m), 8.59 (1H, s), 10.40 (1H, s), 11.49 (1H, s)

EI (positive mode) m/z 370 (M^+).

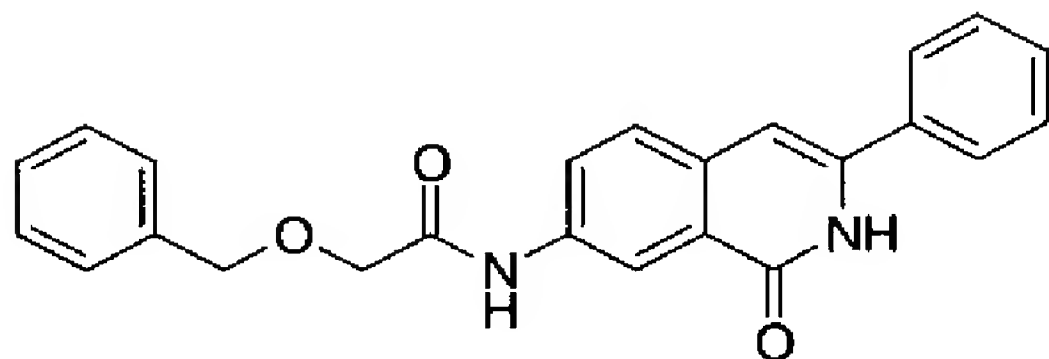
【実施例 60】

【 0 2 3 7 】

2-ベンジルオキシー-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

【 0 2 3 8 】

【 化 7 1 】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 4.15 (2H, s), 4.69 (2H, s), 6.76 (1H, s), 7.37–7.42 (5.5H, m), 7.46–7.55 (3H, m), 7.59–7.66 (3H, m), 8.16–8.17 (1H, d, $J=1.98\text{ Hz}$), 8.35–8.39 (1H, dd, $J=2.31, 8.58\text{ Hz}$), 8.60 (1H, br s), 8.98 (0.5H, br s)

EI-MS m/z 384 (M^+).

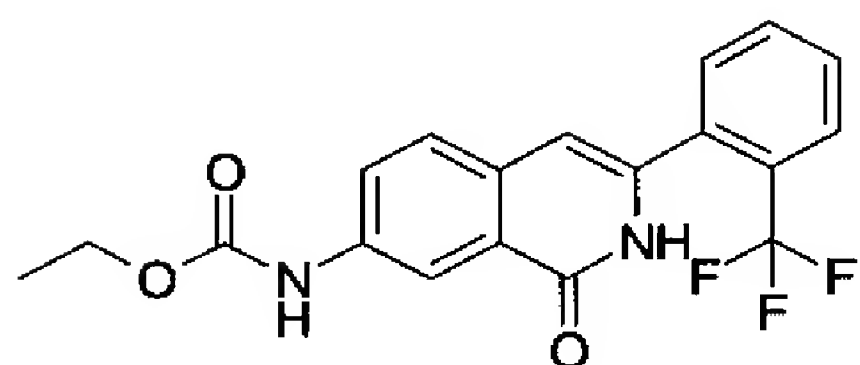
【実施例 61】

【0239】

[1-オキソ-3-(2-トリフルオロメチルフェニル)-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル]カルバミン酸エチル

【0240】

【化72】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 6.8 \text{ Hz}$), 6.41 (1H, s), 7.60–7.87 (6H, m), 8.38 (1H, s), 9.95 (1H, br s), 11.50 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 377 ($M+H$).

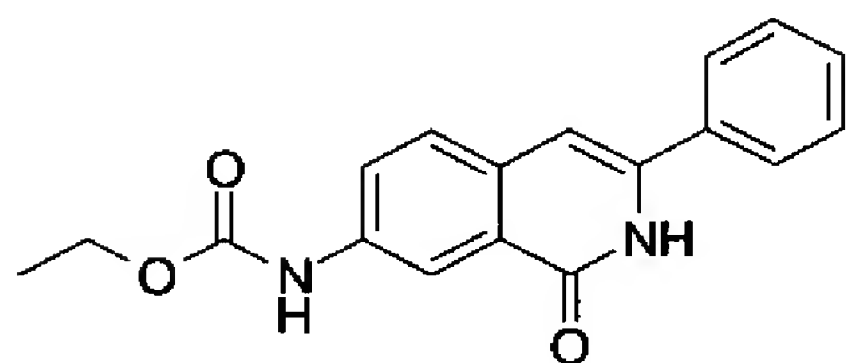
【実施例62】

【0241】

(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルバミン酸エチル

【0242】

【化73】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.28 (3H, t, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 4.17 (2H, q, $J = 7.0 \text{ Hz}$), 6.86 (1H, s), 7.36–7.51 (3H, m), 7.65 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.75–7.80 (3H, m), 8.38 (1H, s), 9.95 (1H, s), 11.43 (1H, s)

EI (positive mode) m/z 308 ($M+$).

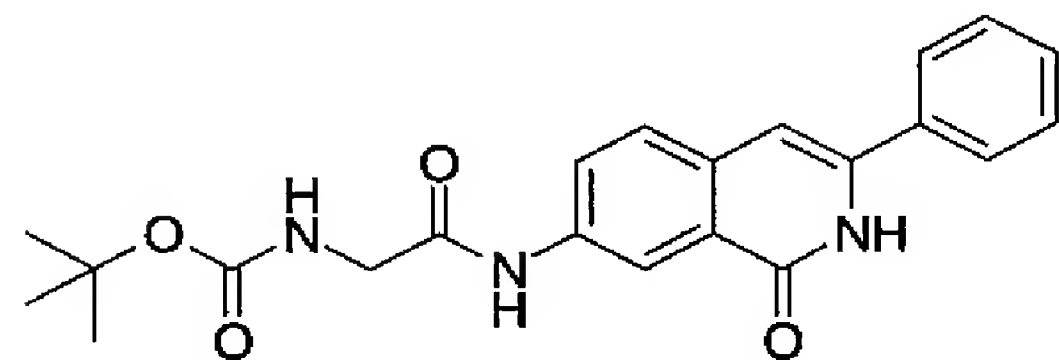
【実施例63】

【0243】

[(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)カルバモイル]メチルカルバミン酸t-ブチル

【0244】

【化74】



$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, $\text{DMSO}-d_6$) δ (ppm): 1.41 (9H, s), 3.77 (2H, d, $J = 6.2 \text{ Hz}$), 6.88 (1H, s), 7.05–7.15 (1H, m), 7.41–7.50 (3H, m), 7.67 (1H, d, $J = 8.9 \text{ Hz}$), 7.72–7.80 (2H, m), 7.82–7.90 (1H, m), 8.54 (1

H, s), 10.24 (1H, s), 11.45 (1H, m)

EI (positive mode) m/z 393 (M+).

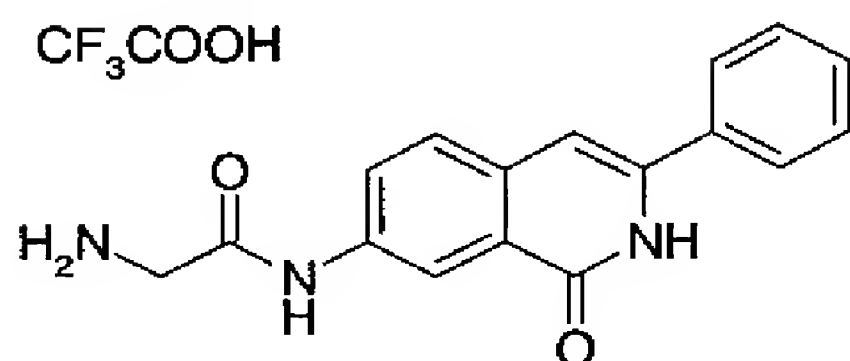
【実施例 64】

【0245】

2-アミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 1トリフルオロ酢酸塩

【0246】

【化75】



実施例 63 で得られた [(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イルカルボニル)メチル]カルバミン酸 t-ブチル 16mg (0.041mmol) を塩化メチレン 1mL-メタノール 1mL の混合溶媒に溶解し、トリフルオロ酢酸 1mL を加え、氷冷下にて 1 時間攪拌した。ジエチルエーテル-ヘキサンを加え生じた固体をろ取することにより、2-アミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 1トリフルオロ酢酸塩 12mg を無色固体として得た。

【0247】

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 3.80 (2H, s), 6.90 (1H, s), 7.40-7.52 (3H, m), 7.67-7.81 (3H, m), 7.82-7.88 (1H, m), 8.14 (1H, brs), 8.53 (1H, s)

EI (positive mode) m/z 293 (M-TFA).

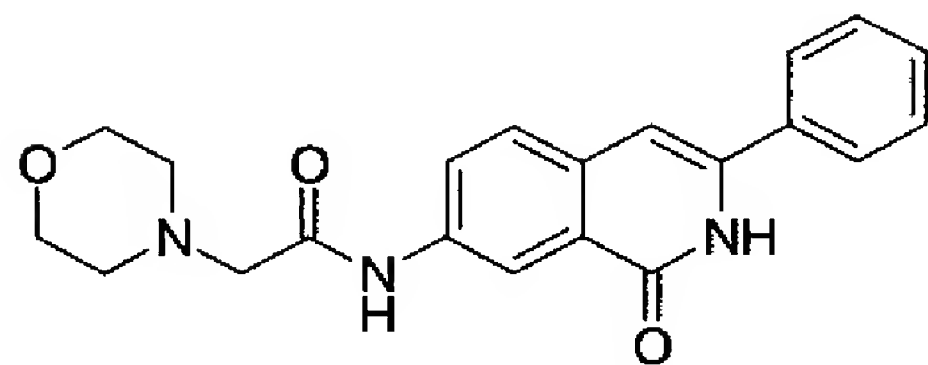
【実施例 65】

【0248】

2-モルホリン-4-イル-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

【0249】

【化76】



実施例 57 で得られた 2-クロロ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 50mg (0.16mmol) の DMF 溶液にモルホリン 0.042mL (0.47mmol) を加え 100℃にて 30 分間攪拌した。反応液に 1N NaOH 30mL を加え、酢酸エチル (50mL x 2) で抽出し、抽出液を水 30mL で洗浄後、無水硫酸マグネシウムで乾燥し、減圧下溶媒を留去した。析出した固体をろ取し、エーテル、ヘキサン適量で洗浄することにより、2-モルホリン-4-イル-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド 44mg (76%) を無色固体として得た。

【0250】

¹H-NMR (270MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.51-2.56 (4H, m), 3.18 (2H, s), 3.66 (4H, t, J=4.7Hz), 6.89

(1H, s), 7.38–7.52 (3H, m), 7.68 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.72–7.80 (2H, m), 7.90–7.98 (1H, m), 8.57 (1H, d, J=2.4 Hz), 10.05 (1H, s), 11.46 (1H, s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 364 (M+H).

【0251】

以下に示す化合物（実施例66及び実施例67）は実施例65と類似の方法により合成した。

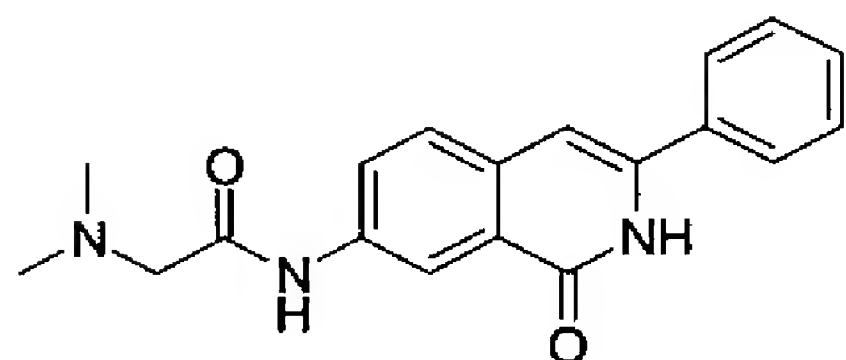
【実施例66】

【0252】

2-ジメチルアミノ-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

【0253】

【化77】



¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.30 (6H, s), 3.12 (2H, s), 6.88 (1H, s), 7.40–7.52 (3H, m), 7.66 (1H, d, J=8.6 Hz), 7.76–7.80 (2H, m), 7.92 (1H, dd, J=2.3, 8.6 Hz), 8.62 (1H, d, J=2.1 Hz), 10.04 (1H, s), 11.45 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 322 (M+H)

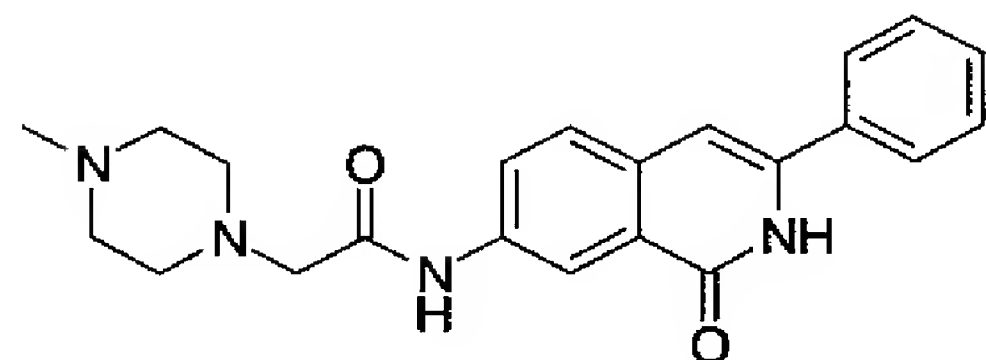
【実施例67】

【0254】

2-(4-メチルピペラジン-1-イル)-N-(1-オキソ-3-フェニル-1,2-ジヒドロイソキノリン-7-イル)アセトアミド

【0255】

【化78】



¹H-NMR (270 MHz, DMSO-d₆) δ (ppm): 2.18 (3H, s), 2.30–2.60 (8H, m), 3.16 (2H, s), 6.89 (1H, s), 7.38–7.52 (3H, m), 7.67 (1H, d, J=8.5 Hz), 7.78 (2H, dd, J=1.6, 7.8 Hz), 7.93 (1H, dd, J=2.1, 8.5 Hz), 8.56 (1H, d, J=2.1 Hz), 9.99 (1H, s), 11.46 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 377 (M+H).

【実施例68】

【0256】

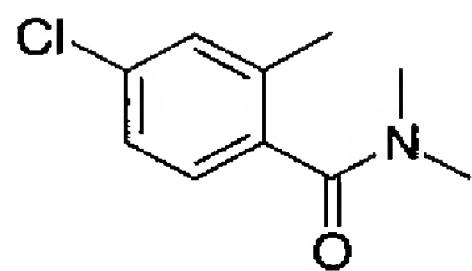
6-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

工程A

4-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミド

【0257】

【化 7 9】



4-クロロ-2-メチル安息香酸を原料として用い、実施例 1 工程 A と同様の方法により合成した。

【0 2 5 8】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 2.27 (3H, s), 2.83 (3H, s), 3.13 (3H, s), 7.11 (1H, d, $J=8.1\text{ Hz}$), 7.17–7.23 (2H, m)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 198 (M+H)。

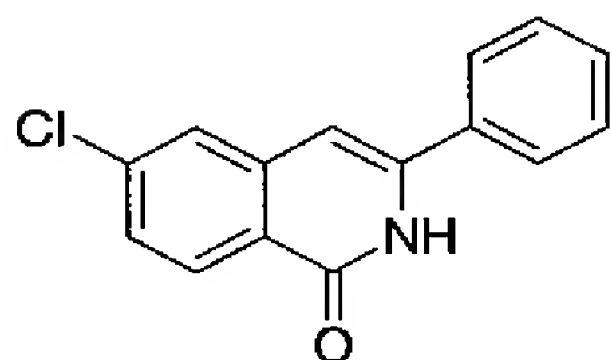
【0 2 5 9】

工程 B

6-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0 2 6 0】

【化 8 0】



工程 A で得られた 4-クロロ-2, N, N-トリメチルベンズアミドを原料として用い、実施例 1 工程 B と類似の方法により合成した。

【0 2 6 1】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 6.69 (1H, s), 7.42 (1H, dd, $J=1.9, 8.4\text{ Hz}$), 7.44–7.59 (4H, m), 7.66–7.72 (2H, m), 8.32 (1H, d, $J=8.4\text{ Hz}$), 9.75 (1H, br s)

ESI (LC-MS positive mode) m/z 256 (M+H)。

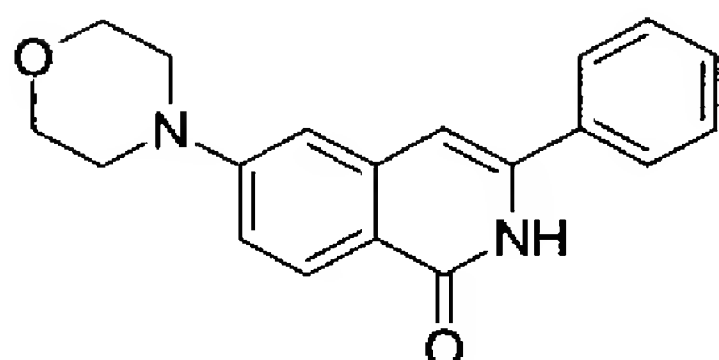
【0 2 6 2】

工程 C

6-モルホリン-4-イル-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オン

【0 2 6 3】

【化 8 1】



工程 B で得られた 6-クロロ-3-フェニル-2H-イソキノリン-1-オンを原料として用い、実施例 4 と類似の方法により合成した。

【0 2 6 4】

$^1\text{H-NMR}$ (270 MHz, CDCl_3) δ (ppm) : 3.36 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 3.90 (4H, t, $J=5.1\text{ Hz}$), 6.64 (1H, s), 6.87 (1H, d, $J=2.6\text{ Hz}$), 7.09 (1H, dd, $J=2.6, 8.9\text{ Hz}$), 7.42–7.55 (3H, m), 7.61–7.67 (2H, m), 8.27 (1H, d, $J=8.9\text{ Hz}$), 8.90 (1H, br s)

E S I (L C - M S p o s i t i v e m o d e) m / z 3 0 7 (M + H) 。

【 0 2 6 5 】

[実施例 B - 1]

[試験例 1]

[細胞増殖阻害活性の測定]

本発明の化合物群の代表例に関して、細胞増殖阻害活性を測定した。

【 0 2 6 6 】

癌細胞増殖阻害活性は、株式会社同仁化学研究所製 Cell Counting Kit-8を用いて測定した。American Type Culture Collection (米国バージニア州) より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を96穴培養プレートの1ウェルにつき、2000個から3000個ずつまき込み、所定の濃度の化合物を添加後4日間37℃、5%CO₂環境下で培養した。培養4日目にCell Counting Kit-8の溶液を添加し、キット添付のプロトコールに準じて吸光度 (測定波長450nm、参照波長615nm) を測定し、50%増殖阻害濃度 (IC₅₀) を算出した。

【 0 2 6 7 】

結果を表4に示す。

【 0 2 6 8 】

【 表 4 】

化合物番号	細胞増殖阻害活性 (HCT116) IC ₅₀ (μM)
8	0.028
10	0.097
21	0.02
29	0.052
36	0.018
41B	0.034
43B	0.024
61	0.021

[試験例 2]

[抗腫瘍効果の測定]

本発明の化合物群の代表例に関し、抗腫瘍効果を測定した。

【 0 2 6 9 】

抗腫瘍効果は、日本チャールズ・リバー株式会社より購入したBALB/c ノードマウスにAmerican Type Culture Collection (米国バージニア州) より入手したヒト大腸癌細胞株HCT116を鼠頸部皮下に移植させた担癌マウスを用いて行った。購入したノードマウスは1週間の検疫期間の後、およそ5X10⁶個のHCT116細胞を鼠頸部皮下に移植させた。腫瘍の大きさがおよそ200mm³になった時点でのマウスを当該実験に供した。

【 0 2 7 0 】

化合物は投与溶液に溶解もしくは懸濁し、0.5mLを経口投与した。投与は投与開始

日およびその3日後の計2回行った。抗腫瘍効果は、投与溶液投与対照群の腫瘍増殖との比較により腫瘍増殖抑制効果として算出した。

【0271】
腫瘍増殖抑制効果（TGI）＝（1－薬剤処理群の腫瘍増殖量/対照群の腫瘍増殖量）×100（％）

結果を表5に示す。

【0272】

【表5】

化合物番号	抗腫瘍効果	
	Dose (mg/kg)	TGI (%) on day 7
8	12.5	96
10	50	91
61	200	73

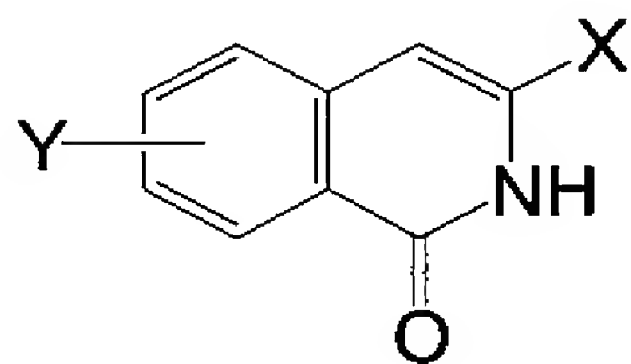
【書類名】 要約書

【要約】

【課題】 高い抗腫瘍活性を有し、癌などの増殖性疾患に有効な治療および予防薬に有用な化合物、その製造方法、その製造に有用な中間体化合物、更にはこれらの化合物を含む医薬組成物を提供する。

【解決手段】 本発明により、式（１）

【化１】



（１）

（式中、Xは置換されていてもよいアリール基またはヘテロアリール基であり、Yはイソキノロン環6位または7位に結合する—N R¹ R²である）

の化合物またはそのプロドラッグ、もしくはそれらの製薬上許容されうる塩、ならびに当該化合物を含む医薬、医薬組成物などが提供される。

【選択図】 なし

出願人履歴

0 0 0 0 0 3 3 1 1

19900905

新規登録

5 9 6 0 5 8 8 8 9

東京都北区浮間 5 丁目 5 番 1 号
中外製薬株式会社